

UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 — N° 46

QUELQUES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DE

L'ASSOCIATION DES DÉRIVÉS OPIACÉS

A UN DÉRIVÉ ATROPINIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 décembre 1922

PAR

Jean-Baptiste CARO

Né à Morlaix (Finistère) le 13 février 1896

MÉDECIN DE 2^{me} CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE
CROIX DE GUERRE

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	Président.
		SABRAZÈS, professeur	Juges
		CARLES, professeur	
		MURATET, agrégé	

LYON

IMPRIMERIE BOSC FRÈRES & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

1922

QUELQUES
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DE L'ASSOCIATION DES DÉRIVÉS OPIACÉS
A UN DÉRIVÉ ATROPINIQUE

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1922-1923 - N° 46

QUELQUES APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

DE

L'ASSOCIATION DES DÉRIVÉS OPIACÉS

A UN DÉRIVÉ ATROPINIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 13 décembre 1922

PAR

Jean-Baptiste CARO

Né à Morlaix (Finistère) le 13 février 1896

MÉDECIN DE 2^{me} CLASSE AUXILIAIRE DE LA MARINE
CROIX DE GUERRE



Examineurs de la Thèse

{	MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>
	SABRAZÈS, professeur	<i>Juges</i>
	CARLES, professeur	
	MURATET, agrégé	

LYON

IMPRIMERIE BOSC FRÈRES & RIOU

45, Quai Gailleton, 45

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS, *doyen*.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. LANELONGUE, BADAL, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	ARNOZAN.	Clinique ophtalmologique...	LAGRANGE.
	CASSAET.	Clinique chirurgicale infan-	DENUCÉ.
	CHAVANNAZ.	tile et orthopédie	BÉGOUIN.
Clinique chirurgicale.....	VILLAR.	Clinique gynécologique.....	MOUSSOUS.
Pathologie et thérapeutique générales...	CRUCHET.	Clinique médicale des mala-	DENIGES.
Clinique d'accouchements ..	RIVIÈRE.	dies des enfants.....	SIGALAS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	LE DANTEC.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique...	W. DUBREUILH.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médecine coloniale et Clini-	
Physiologie	PACHON.	que des maladies exotiques.	
Hygiène	AUCHÉ.	Clinique des maladies cuta-	
Médecine légale et déontologie	VERGER.	nées et syphilitiques	
Physique biologique et clini-		Clinique des maladies des	
que d'électricité médicale.	BERGONIE.	voies urinaires.....	POUSSON.
Chimie	CHELLE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales.	ABADIE.
Botanique et matière médicale	BEILLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Pharmacie	DUPOUY.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Zoologie et parasitologie....	MANDOUL.	Hydrologie thérapeutique et	
Médecine expérimentale	FERRÉ.	Climatologie	SELLIER.

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — GUYOT (Pathologie externe). — LABAT (Pharmacie).
CARLES (Thérapeutique et pharmacologie). — PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie....	N...	Médecine générale.....	CREYX.
Histologie.....	LACOSTE (chargé).		MICHELEAU.
Physiologie	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique	MURATET.	Médecine légale.....	LANDE.
	R. SIGALAS (chargé)		ROCHER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	N...	Chirurgie générale	DUVERGEY.
Physique biologique et médicale.....	RÉCHOU.		PAPIN.
Chimie biologique et médicale	N...		PERY.
	MAURIAC.	Obstétrique.....	FAUGÈRE.
Médecine générale.....	LEURET.	Ophtalmologie	TEULIÈRES
	DUPÉRIE.	Pharmacie	N...

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire	CAVALIÉ.	Puériculture	ANDÉRODIAS.
Médecine opératoire.....	VENOT.	Démonstrations et préparations pharmaceut.	LABAT.
Accouchements	FAUGÈRE.	Chimie	RANGIER.
Ophtalmologie	CABANNES.	Pathologie interne	CREYX.
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes			ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle...			GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE SOUS-DIRECTEUR
A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES COLONIES

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR BELLOT
Médecin général de 1^{re} classe de la Marine
Directeur de l'Ecole du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ CRUCHET

Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique

AVANT-PROPOS

Huit années se sont écoulées depuis le jour où pour la première fois, nous assistions à une leçon de Médecine : c'était un cours de Pathologie générale professé dans le grand amphithéâtre de l'Ecole annexe de Brest, par M. le Docteur Cazamian : nous conservons toujours la mémoire de son éloquence claire et de sa vaste science. ...°

Puis le moment vint d'abandonner nos études à peine commencées et de rejoindre nos aînés aux armées. Nous y avons trouvé de solides amitiés°: francs compagnons du 5° groupe du 111° R. A. L., chefs indulgents, votre souvenir fera que les années passées près de vous compteront toujours parmi les meilleures que nous avons vécues, malgré les dangers courus et l'incertitude du lendemain.

Notre joie fut grande de reprendre, quatre ans plus tard, notre place aux cours de la Faculté de Bordeaux. Que nos Professeurs de la Faculté et de l'Ecole de Médecine navale, que nos maîtres dans les Hôpitaux soient persuadés que nous n'oublierons jamais leurs excellentes leçons.

Nous adressons à M. le Professeur Cruchet un faible témoignage de notre profonde gratitude, pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

M. le Professeur Abadie nous a permis de recueillir des observations dans son service. Nous sommes heureux de lui exprimer toute notre reconnaissance.

Nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, nous ont témoigné quelque intérêt au cours de nos études, et tout particulièrement M. le Docteur Hesnard, dont la bienveillance attentive nous a beaucoup facilité notre travail.

Aujourd'hui, comme toujours, nos plus chères pensées vont à notre père, enlevé par une mort soudaine au moment où plus de trente années de labeur ininterrompu lui valaient enfin une vieillesse exempte de souci ; à notre mère, toute de tendresse, de probité, de dévouement : que la volonté de suivre l'exemple de leur vie de travail et de droiture soit toujours pour nous la plus impérieuse des lois.

QUELQUES
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DE L'ASSOCIATION DES DÉRIVÉS OPIACÉS
A UN DÉRIVÉ ATROPINIQUE

INTRODUCTION

L'opium est probablement de tous les médicaments le plus important de la matière médicale. Employé par les médecins depuis la plus haute antiquité, ses multiples applications comme sédatif, hypnotique, analgésique, toni-cardiaque, en font un agent puissant de soulagement et de guérison, et justifient l'aphorisme de Sydenham : « *Nollem praxim medicam exercere si carerem opio* ».

On sait que les seuls principes actifs de l'opium sont ses alcaloïdes. Ils peuvent être groupés, d'après le Professeur Aimé Pictet, de la manière suivante :

a) Groupe de la morphine, comprenant les bases fortes très toxiques, renfermant trois atomes d'oxygène : morphine, codéine, pseudo-morphine, thébaïne ;

b) Groupe de la papavérine : bases renfermant quatre ou cinq atomes d'oxygène : papavérine, cotarnine, laudanine, laudadinine, laudanosine, tritopine, méconidine, xanthopine, protopine, cryptopine, papavéranine ;

c) Groupe de la narcotine : bases faibles, peu toxiques, renfermant sept à huit atomes d'oxygène : narcotine, gnoscopine, oxynarcotine, narcéine.

A cette liste, il faut ajouter les deux bases suivantes, dont l'une est le produit de dédoublement de la narcotine, et dont l'autre n'est pas suffisamment connue encore pour qu'on puisse la classer dans un des groupes qui précèdent : hydrocotarnine et xantholine.

Ces différents alcaloïdes sont entrés dans la thérapeutique avec le pantopon, sous la forme de chlorhydrates basiques. Mais seules la morphine, la codéine, la narcéine, et, plus récemment, la papavérine, ont été jusqu'ici utilisées isolément.

La papavérine a été surtout étudiée depuis 1913 par un certain nombre de chercheurs (Pal, Popper, Frankl, etc.). Nous parlerons plus loin du détail de leurs expériences. Disons tout de suite que la conclusion de leurs travaux est que la papavérine, de toxicité faible, possède sur la fibre musculaire lisse une action spasmodique élective.

Mais le tonus exagéré de la fibre lisse n'est que la traduction d'une exagération du tonus de l'un des deux systèmes nerveux régulateurs de la vie végétative de l'organisme humain : le système sympathique et le pneumogastrique. C'est ainsi que dans l'asthme des foin, l'asthme franc, la bronchite asthmatiforme, certaines formes de crises gastriques, la constipation spasmodique, il y a hypervagotonie ; que, dans le mal de mer, il y a hypervagotonie et hypersympathicotonie ; de même dans l'angoisse et les états anxieux. Dans ces différents syndrômes, le spasme n'est qu'une manifestation d'un hypertonus du vague ou du sympathique, parfois des deux.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'action thérapeutique de l'association de la papavérine, agissant directement sur la fibre lisse, avec un dépresseur de la X^e paire. Les recherches cliniques ont démontré non seulement l'hypervagotonie primitive, ou secondaire à une hypersympathicotonie, au cours des différents états spasmodiques ; mais encore que la dépression du tonus de l'un des deux appareils nerveux en question amène une dépression du

tonus de l'autre. C'est ce qui se produit par exemple dans le mal de mer, où l'hypersympathicotonie disparaît par l'action de l'atropine, déprimant l'hypertonus coexistant du pneumogastrique.

Comme dépresseur du vague, nous avons utilisé un dérivé de l'atropine, étudié en 1912 par Trendelenburg : l'éther sulfurique d'atropine. Ce corps possède l'avantage d'être cinq fois moins toxique que le sulfate d'atropine. Voici la formule que nous avons appliquée :

Papavérine	2 centigrammes
Pantopon	1 centigramme
Ether sulfurique d'atropine ...	1 milligramme

où la papavérine est utilisée sous forme de chlorhydrate. Nous nous empressons d'ajouter que cette formule n'est pas nôtre : spécialisée sous le nom de « spasmalgine », nous l'avons adoptée parce qu'elle rentrait bien dans le cadre des idées que nous voulions vérifier. Les différents principes actifs de la formule peuvent être injectés dissous dans un centimètre cube d'eau distillée, ou administrés per os sous forme de comprimés.

L'association de l'opium à l'atropine dans une formule thérapeutique peut sembler paradoxale. La belladone n'est-elle pas l'antagoniste de l'opium et d'aucuns même n'ont-ils pas voulu faire de l'atropine l'antidote de la morphine dans l'intoxication par ce dernier alcaloïde ? L'opium excite les noyaux du pneumogastrique, la belladone les paralyse ; l'opium paralyse le centre respiratoire, la belladone l'excite ; l'opium produit la contraction de la pupille, la belladone sa dilatation ; l'opium est sudorifique, la belladone antisudorifique. Administrés en même temps, ces deux agents ne vont-ils pas se neutraliser ?

Cependant les physiologistes ont démontré que l'opium et la belladone ne sont que partiellement antagonistes : l'opium et la belladone excitent, puis paralysent les centres nerveux, les centres vaso-moteurs, les nerfs sensitifs. D'autre part, cet antagonisme partiel a déjà été utilisé en

thérapeutique : Dastre et Morhange ont préconisé l'association atropine-morphine dans le but de prévenir les accidents de la chloroformisation. D'autres auteurs l'ont employée pour obvier à certains accidents de la médication morphinique sans pouvoir en inhiber les effets utiles, par exemple dans les coliques néphrétiques ou hépatiques, où l'action antispasmodique des deux alcaloïdes est synergique et où, d'autre part, elle semble prévenir les nausées que donne souvent la morphine seule. Enfin, sans vouloir empiéter sur le chapitre suivant, dans lequel nous étudierons de plus près la pharmacodynamie des différents composants de la formule expérimentée, nous pouvons déjà faire observer que, dans l'éther sulfurique d'atropine, les propriétés toxiques périphériques de l'atropine — qui provoquent la mydriase et sont antisécrétoires — sont très diminuées et peuvent être considérées comme pratiquement absentes.

Etant données les multiples indications de l'opium d'une part, de l'atropine d'autre part, une étude complète de tous les cas cliniques où l'application de notre formule serait susceptible de présenter quelque intérêt, nous aurait inévitablement débordé. Nous avons préféré nous en tenir à quelques modalités de son action antispasmodique et sédative de la douleur. Nous espérons que notre modeste ouvrage y aura gagné en précision.

Dans la première partie de notre étude, nous donnons, aux chapitres I et II, un aperçu de la matière médicale de la papavérine, du pantopon, de l'éther sulfurique d'atropine et de leur action physiologique et pharmacodynamique. Un troisième chapitre sera consacré à l'étude expérimentale du complexe papavérine — pantopon — éther sulfurique d'atropine, et à ses indications thérapeutiques.

Dans la deuxième partie, nous exposons les différents cas cliniques où nous avons pu étudier l'action thérapeutique de l'association des dérivés opiacés au dérivé atropinique.

PREMIERE PARTIE

**Etude théorique da la papavérine,
du pantopon
et de
l'éther sulfurique d'atropine.**



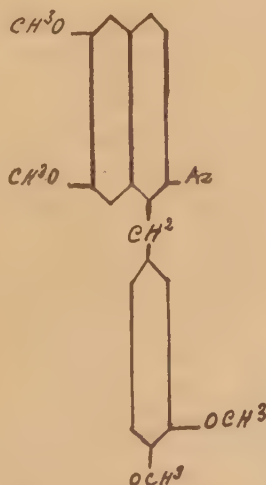
CHAPITRE PREMIER

Etude chimique.

1° LA PAPAVERINE

La papavérine a été isolée par Merck en 1848. Nous donnons ci-joint sa formule de constitution. Contenue pour environ 0,5 à 1 % dans l'opium, elle cristallise en prismes blancs, avec point de fusion à 147°.

La base pure est absolument sans saveur, à peu près complètement insoluble dans l'eau et les alcalins; difficilement soluble dans l'alcool, l'éther, le benzol; par contre, facilement soluble dans l'alcool chaud, dans le chloroforme et dans l'acétone. Elle n'est pas colorée par l'acide sulfurique à froid; à chaud elle se colore légèrement en violet. L'acide sulfo-molybdique communique à ses solutions une coloration verte, qui passe au bleu, puis au violet, puis au rouge.



Le chlorhydrate de papavérine, qui est le chlorhydrate basique employé dans la formule que nous expérimentons, est très soluble dans l'eau, mieux encore que le sulfate.

2° LE PANTOPON

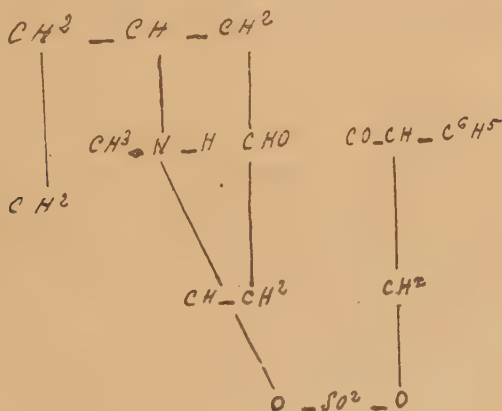
Découvert par le Professeur Sahli, de Berne, le pantopon est préparé de la façon suivante : l'opium est mis en digestion avec de l'acide chlorhydrique très dilué. Puis on sépare l'extrait acide, qui est ensuite neutralisé par un carbonate alcalin. Les alcaloïdes sont alors précipités d'un seul coup par un alcali fixe laissé en présence pendant 48 heures. Le précipité contient presque tous les alcaloïdes. Pour avoir le reste, c'est-à-dire les bases les moins abondantes, on traite l'eau mère alcaline par des solvants appropriés qui, par évaporation, laissent déposer les bases.

Les résidus des deux opérations sont ensuite rassemblés et extraits au moyen d'alcools et d'hydrocarbures divers pour en séparer les résines et autres substances étrangères qui ont pu être entraînées. Un dernier traitement par l'acide chlorhydrique est fait, qui donne définitivement un chlorhydrate basique complexe, le pantopon, dont la constance de constitution peut être considérée comme pratiquement absolue.

Le pantopon est une poudre fine, jaune grisâtre, inodore, de saveur amère et pas trop désagréable. Il est peu soluble dans l'alcool. L'acétone, le chloroforme, l'éther, ne dissolvent que quelques-uns de ses chlorhydrates. Mais le fait capital est sa solubilité dans l'eau : une partie de pantopon se dissout dans douze parties d'eau froide; la solubilité dans l'eau chaude est encore plus élevée. Cette solution est acide au papier de tournesol. Elle peut être portée à l'ébullition sans se décomposer.

3° L'ÉTHÉR SULFURIQUE D'ATROPINE, OU ATRINAL

L'éther sulfurique d'atropine a été obtenu en 1912 par Wilsstätter et Hug, et étudié au point de vue pharmacodynamique par Trendelenburg. Ce produit est obtenu de la façon suivante : on fait agir SO_3H sur l'atropine. Celle-ci contient une fonction alcool primaire et une fonction amine. L'acide sulfurique donne un éther avec le radical alcoolique, et un sel en agissant sur la fonction amine. Le corps obtenu est l'éther sulfurique d'atropine, à qui on a donné le nom d'atrinale :



Peu soluble dans l'eau : 100 cc. d'eau dissolvent à la température ordinaire 1 gr. de l'éther sulfurique d'atropine. Insoluble dans les dissolvants organiques. Neutre aux réactifs, ne s'unit ni aux bases, ni aux acides.

CHAPITRE II

Etude physiologique et pharmacodynamique.

1° LA PAPAVERINE

La papavérine fut étudiée pour la première fois, au point de vue physiologique, par Claude Bernard, en 1864. En 1883, un physiologiste allemand, Schroeder, cite, dans les « Archives de pathologie expérimentale et de pharmacologie », des expériences faites sur l'action expérimentale de la papavérine, par deux auteurs, Baxtt et Ott. Les conclusions de ces expériences peuvent être résumées de la façon suivante : chez la grenouille, à la suite d'injections de chlorhydrate de papavérine, les pulsations cardiaques deviennent irrégulières et diminuent de fréquence. A la dose de six centigrammes, le rythme cardiaque tombe de 36 à 8, avec des systoles très peu énergiques et un silence diasystolique allant jusqu'à 10 secondes de durée. Sur le chien, et à des doses plus faibles, les résultats ne concordent plus avec les précédents. Si, après avoir déterminé une hypertension préalable à l'aide de l'adrénaline, on injecte dans les veines des doses de deux à quatre centigrammes de chlorhydrate de papavérine, on obtient en effet un abaissement de la pression artérielle.

Mais cet abaissement, passager du reste, s'accompagne d'une accélération cardiaque considérable avec diminution de l'amplitude du pouls. L'écart entre la pression maxima et la pression minima devient infime. La pression artérielle ne tarde d'ailleurs pas à reprendre la valeur qu'elle avait avant l'injection. Sur des chiens normaux, c'est-à-dire non injectés au préalable d'adrénaline, on obtient identiquement les mêmes effets : accélération du rythme cardiaque et même diminution de l'écart entre la maxima et la minima.

Il ne s'agit du reste pas dans cette accélération cardiaque d'une action par section physiologique du pneumogastrique, car l'effet se produit identiquement le même si l'on a sectionné au préalable le pneumogastrique; seulement, le cœur étant déjà alors accéléré, l'accélération due à la papavérine est relativement moins considérable.

Il est probable que les résultats contradictoires obtenus par ces auteurs suivant qu'ils opéraient sur la grenouille ou sur le chien sont dûs à la différence des doses employées, les doses massives produisant d'emblée la lenteur et la mollesse des contractions cardiaques.

L'action de la papavérine sur la digestion a été étudiée également chez le chien : on fait ingérer au sujet en expérience un repas composé de quarante à cinquante grammes de pain et pommes de terre mêlés d'oxychlorure de bismuth. La traversée digestive normale chez le chien est : 2 h. 30 pour la traversée de l'estomac, 3 h. 15 pour celle du grêle. On injecte des doses de papavérine de vingt, trente et cinquante milligrammes par kilogramme d'animal : la durée d'évacuation de l'estomac est d'autant plus prolongée que l'on emploie des doses plus fortes de papavérine. Les contractions de l'estomac sont moins fortement marquées et sont ralenties dans leur progression; et ce travail leur n'amène aucun résultat. La durée de la traversée totale de l'intestin grêle est nettement augmentée, et cette augmen-

tation est à peu près la même pour les différentes doses de papavérine étudiées.

Mais la papavérine n'était point sortie du domaine de l'expérimentation, et Popper venait de montrer qu'elle agit à une dilution de 1 p. 1.1600.000 sur l'intestin survivant du lapin, lorsque Pal, professeur de l'Université de Vienne, fit sa première communication détaillée sur son emploi thérapeutique, à la séance du 11 avril 1913, de la *Société Royale et Impériale des Médecins de Vienne*.

Les résultats principaux de ses expériences à ce sujet peuvent être réunis dans les formules suivantes : l'action de la papavérine s'exerce exclusivement sur toute la musculature lisse et diminue le tonus de ces muscles. Elle s'étend non seulement sur l'armature musculaire lisse de l'intestin, mais aussi sur les muscles bronchiques, la vessie, l'utérus gravide ou non gravide, la vésicule biliaire, la circulation : elle diminue la pression sanguine en partie par la dilatation des viscères abdominaux. La pression sanguine normale n'est que faiblement influencée, mais la pression élevée artificiellement par l'adrénaline, l'uzara, la pituitrine l'est rapidement. De même la pression sanguine élevée pour une cause pathologique peut présenter sous son action une chute manométrique de 10 à 90 millimètres de mercure.

De cette action de la papavérine sur la tension sanguine, Pal déduisit une application de cet alcaloïde dans l'hypertension urémique aiguë. Dans ce cas, la stase artérielle produite par les contractions vasculaires dépendantes elles-mêmes de l'intoxication urémique, retentit sur le cœur gauche : s'il ne fléchit pas, il se produit une hyperhémie artérielle dans le cerveau; si le cœur devient insuffisant, il en résulte une répercussion sur la petite circulation et il se développe une violente dyspnée d'origine cardiaque. Dans les deux hypothèses, le tableau symptomatologique est extrêmement dramatique. Or, Pal, en administrant la papavérine à la dose de deux à six centigrammes, réussit sys-

tématiquement à prévenir ces complications et gagner ainsi le temps suffisant pour permettre au traitement causal de manifester son action.

Pal employa avec succès le chlorhydrate de papavérine dans l'asthme bronchique, les divers états spasmodiques observés du côté de l'appareil digestif : cardiospasme, états spasmodiques de l'intestin, crises gastriques, vomissements incoercibles, vomissements après l'injection de morphine. Il s'en servit de même avec de bons résultats dans la lithiase biliaire, la constipation spasmodique, les crises menstruelles.

Les applications thérapeutiques de la papavérine trouvèrent de nouveaux développements avec Popper, qui la prescrivit dans les vomissements des nourrissons et la coqueluche. Dans le premier cas, les doses utilisées étaient : cinq milligrammes à un centigramme trois à cinq fois par jour; ou bien une à deux cuillerées à café d'une solution de chlorhydrate de papavérine à 1 %. Dans la coqueluche, Popper donne toutes les deux heures une petite cuillerée d'une solution à 0,02 ou 0,03 %. Les crises deviennent plus légères et plus rares; la quinte plus faible ne survient plus à chaque crise; le vomissement devient moins fréquent et même disparaît complètement; tout cela seulement aussi longtemps que dure l'administration du médicament.

D'autre part, Halban réussit à empêcher pendant quatre semaines, un avortement, en prescrivant de la papavérine à la dose de cinq centigrammes par jour, en deux suppositoires.

Enfin, en 1913, Holzknecht et Sgalitzer utilisèrent la papavérine pour le diagnostic différentiel entre le spasme pylorique et la sténose du pylore. A la dose de cinq à sept centigrammes administrés par la voie buccale, on a les résultats suivants : 1° la papavérine retarde en moyenne de un quart à un tiers de la durée normale l'évacuation de l'estomac sain, après le repas de Rieder; 2° par son action antispasmodique réduit le retard de la motilité déterminé

par le spasme du pylore; 3° par son action abaissante du tonus de la musculature gastrique, elle retarde la motilité provoquée par une sténose du pylore (lésion organique); 4° elle ne produit aucun changement dans la motilité quand on se trouve en présence d'une sténose associée à un spasme du pylore.

Le dosage de la papavérine a été étudié pour la première fois par Pal. Il indique comme dose la plus élevée en une seule fois huit centigrammes, et pour la dose journalière maxima vingt-quatre centigrammes par voie buccale, rectale, ou en injections sous-cutanées. Pas d'effets secondaires désagréables. Dans quelques cas isolés, on peut observer une tendance à la diarrhée, et, après l'administration prolongée de doses élevées, un affaiblissement de l'activité. Mais on n'a jamais constaté d'accoutumance comme avec la morphine; jamais non plus, même après un usage prolongé, de chute sensible de la pression sanguine normale.

Envisagée comme médicament vaso-dilatateur, la papavérine présente un avantage sur les autres médicaments possédant cette action sur les vaisseaux, et notamment sur le nitrite d'amyle : elle ne provoque aucune congestion; elle relâche les vaisseaux contractés, mais il ne se produit pas d'hyperhémie.

Il semble qu'il n'y ait qu'une seule contre-indication à l'emploi de ce médicament : c'est l'insuffisance du myocarde.

2° LE PANTOPON

Nous avons dit précédemment que le pantopon n'est pas autre chose qu'un opium débarrassé de ses principes inertes et contenant la totalité de ses alcaloïdes. Il héritera donc des propriétés de ce corps; de plus, il est injectable, avantage inappréciable pour un médicament qu'on aura très souvent à utiliser chez les mentaux et les nerveux.

Entré dans l'arsenal thérapeutique en 1911, le pantopon

a été depuis l'objet de nombreuses études. Nous faisons dans les pages qui suivent un très rapide exposé de ses propriétés physiologiques, étudiées tout particulièrement par le Professeur Pouchet.

A. — *Action sur les centres nerveux et le système neuromusculaire* : A faible dose, l'action stimulante est d'une qualité différente de celle exercée par la morphine et se rapproche davantage de la stimulation exercée par l'opium : avec un ou deux centigrammes, on obtient une excitation prolongée à forme active suivie ou non de torpeur avec rêves, stimulation de la force physique et intellectuelle, sensation de bien-être et de bonne humeur.

L'influence analgésiante est aussi accentuée que celle de la morphine, et l'on n'observe pas, comme cela arrive parfois avec ce dernier alcaloïde, de phénomènes de dépression consécutive, avec état nauséux. Il y a même excitation vive et active du système nerveux moteur, alors qu'aux mêmes doses la morphine produit de la parésie prononcée. Enfin l'accoutumance et le besoin de doses progressivement croissantes sont beaucoup moins marqués.

Le pantopon améliore aussi d'une façon remarquable certaines manifestations psychiques, notamment celle caractérisées par un état d'anxiété : de là son application dans le traitement des maniaques, des anxieux, des obsédés, des alcooliques.

B. — *Action sur l'appareil cardio-vasculaire* : l'injection intra-veineuse de six centigrammes de pantopon, pratiquée sur un chien de 17 kilogrammes, provoque une chute brusque et accentuée de la tension artérielle. Le pouls, d'abord rapide, ralentit son rythme en renforçant ses battements, et cette augmentation remarquable d'énergie du myocarde se produit au bout de peu de temps. Simultanément, la

tension remonte. Il y a de la stase périphérique par paralysie vaso-motrice, et cette dilatation vasculaire peut être assez intense pour provoquer de la congestion cérébrale. De là découle l'obligation d'une surveillance attentive dans l'administration du pantopon dans les maladies à tendances congestives telles que les affections mitrales.

C. — *Action sur l'appareil respiratoire* : A la même dose que précédemment, administrée à un chien de quinze kilogrammes, on observe une augmentation considérable des mouvements respiratoires, qui deviennent précipités et inégaux. Ces phénomènes traduisent l'influence toxique exercée sur le bulbe ; le gaz carbonique augmente dans le sang et la quantité d'oxygène consommé diminue. Ces troubles respiratoires sont d'ailleurs passagers : au bout de peu de temps, en effet, la respiration se régularise et augmente d'amplitude.

Avec les faibles doses de pantopon, la diminution initiale de l'énergie du muscle cardiaque ne s'observe pas ; l'accélération et l'inégalité des mouvements respiratoires non plus. On observe seulement une augmentation d'amplitude de la respiration.

D. — *Action sur l'appareil glandulaire* : Toutes les sécrétions sont diminuées, sauf la sueur.

Les applications thérapeutiques du pantopon découlent de ses propriétés hypnotiques, sédatives, analgésiques et toni-cardiaques. Comme hypnotique, il est prescrit dans les insomnies douloureuses, la neurasthénie, le délire des maladies infectieuses, etc. Comme sédatif, il agit dans les dyspnées, toux, coqueluche, coliques néphrétiques et hépatiques, névralgies congestives. Comme analgésique, il n'est pas de douleurs ou de névralgies auxquelles il n'apporte un soulagement. Enfin son action toni-cardiaque le fait

employer dans toutes les affections cardiaques en général, dans l'angine de poitrine notamment. Ses propriétés anti-sécrétoires le font utiliser avec profit dans le traitement des diarrhées, entérites, dyspepsies hypersténiques.

Au point de vue de la posologie, on peut dire que, pratiquement : un centigramme de pantopon = un demi-centigramme de morphine. Les doses moyennes pour adultes sont de un à deux centigrammes par jour ; les doses maxima ne devront pas dépasser quatre à huit centigrammes par vingt-quatre heures.

Pour les enfants, on administrera le pantopon, à la dose d'un tiers à un centigramme par vingt-quatre heures, surtout sous forme de sirop, dans les toux spasmodiques (coqueluche) ou la diarrhée.

3° L'ÉTHER SULFURIQUE D'ATROPINE OU ATRINAL

Nous avons montré dans un précédent chapitre comment Willstätter et Hug ont obtenu l'éther sulfurique d'atropine en faisant agir de l'acide sulfurique concentré sur l'atropine, l'acide sulfurique actionnant d'une part le radical alcoolique de l'atropine pour donner un éther, et d'autre part la fonction amine de l'atropine pour donner un sel.

Pour mieux faire ressortir l'action de l'éther sulfurique d'atropine sur l'organisme, il nous semble utile de faire tout d'abord un rapide exposé des propriétés physiologiques du sulfate d'atropine, sel de l'atropine à peu près employé exclusivement jusqu'ici en clinique, le valérienate d'atropine recevant ses seules applications dans les expériences de laboratoire.

Système nerveux : Poison du système nerveux, la toxicité du sulfate d'atropine est très variable suivant l'espèce animale. D'une façon générale, on peut dire qu'elle est plus grande chez les carnivores. Chez l'homme, la dose mortelle est estimée à quatre ou cinq milligrammes. Les

enfants sont relativement plus tolérants que les adultes. L'intoxication par l'atropine se manifeste par un délire d'action loquace, avec hallucinations sensorielles, troubles de la vue, céphalalgie, vertiges, et une sorte d'ivresse tout à fait caractéristique.

La sensibilité est diminuée par action sur les origines périphériques des nerfs sensibles. Il y a également paralysie des fibres sensitives des nerfs vagues dans le poumon ainsi que des extrémités cardiaques du pneumogastrique.

Motilité : Les doses faibles de sulfate d'atropine produisent de l'excitation musculaire ; les doses moyennes sont antispasmodiques ; les doses fortes produisent du tremblement et de la paralysie.

Moelle épinière : L'action sur la moelle épinière se résume, suivant Gübler, dans la formule : asthénie, adynamie, énervation. C'est là aussi l'opinion de Pouchet : l'hyperexcitabilité du début ne serait qu'apparente et passagère. Meuriot pense au contraire que la réflectivité est augmentée.

Pupille : Quelques gouttes d'une solution de sulfate d'atropine au millième instillées dans l'œil provoquent une mydriase intense ne disparaissant qu'au bout de plusieurs jours. Cette mydriase est due à une paralysie des terminaisons du nerf moteur oculaire commun dans l'iris lui-même (Nothnagel, Rossbach). La dilatation se produit en effet sur l'œil extirpé. En outre, l'excitation du moteur oculaire commun ne provoque plus la contraction de la pupille lorsque celle-ci a subi la dilatation atropinique maxima. Une conséquence directe de l'action paralysante du sulfate d'atropine sur les terminaisons périphériques du moteur oculaire commun est la paralysie de l'accommodation et l'augmentation de la tension intra-oculaire.

Respiration : On admet un ralentissement primitif des mouvements respiratoires — nié par quelques auteurs (Rabuteau) — et de peu de durée, bientôt suivi d'une accélération par excitation du centre respiratoire dans la moelle

allongée (Nothnagel et Rossbach). Ainsi que le dit Pouchet, l'atropine se comporte comme un excitant central de la respiration, c'est un « tonique respiratoire ».

Circulation : A faible doses, il y a d'abord un ralentissement de la circulation, d'une durée de dix minutes environ ; puis il y a accélération avec augmentation de la tension sanguine. L'action du sulfate d'atropine sur les vaisseaux se manifeste par un rétrécissement des artérioles accompagnant l'accélération de la circulation.

Appareil glandulaire : Toutes les sécrétions sont diminuées, par action périphérique et non centrale. Il y a paralysie des fibres sécrétoires et vaso-motrices.

Appareil digestif : Il y a de la sécheresse et de la rougeur de la bouche et du pharynx par suspension de la sécrétion salivaire. La diminution de la sécrétion gastrique, admise par Mathieu, n'a pas été confirmée par Hayem. Administré à faibles doses, le sulfate d'atropine excite les propriétés frénatrices des nerfs splanchniques sur le péristaltisme intestinal.

Après cet exposé succinct des propriétés du sulfate d'atropine, nous ne pouvons mieux faire que de résumer les conclusions de Trendelenburg sur l'éther sulfurique d'atropine ou atrinal, qu'il a tout particulièrement étudié : il y a une diminution considérable dans l'affinité pour les terminaisons du pneumogastrique ; cette diminution de l'activité va, suivant l'animal en expérience, du centième au millième. L'action excitante de l'atropine sur le système nerveux central n'est pas altérée ; au contraire, pour la plupart des animaux expérimentés, cette action excitante est plus grande. La toxicité non plus n'est pas influencée dans une direction déterminée : ce que nous avons dit précédemment au sujet du sulfate d'atropine est donc encore applicable à l'éther sulfurique d'atropine. On peut énoncer que, d'une façon générale, elle est cinq fois plus faible pour ce dernier corps que pour le sulfate d'atropine.

Trendelenburg, expérimentant sur la grenouille, avec de

petites doses (0 milligr. 01 par gramme d'animal), observa une élévation notable de l'excitabilité des réflexes. Avec 0 milligr. 015 par gramme on obtient, à côté d'une forte excitation, des phénomènes de paralysie ; 0 milligr. 02 à 0 milligr. 025 entraînent la mort de la grenouille après une période d'excitation suivie de paralysie alternant avec des convulsions tétaniques. Les convulsions ont leur source dans la moelle épinière ; la paralysie est d'origine centrale. Les lapins supportent des doses de 80 à 90 milligrammes d'atropine par kilogramme de leur poids, en injection intraveineuse (Rappelons que la dose mortelle de sulfate d'atropine, administrée de la même façon, est de 50 milligrammes par kilogramme d'animal). Les symptômes observés sont : de l'excitation, suivie de convulsions, et finalement de la paralysie.

L'action excitante sur la respiration est extrêmement frappante ; elle est manifeste surtout quand il y a eu au préalable administration de morphine. Ce n'est plus seulement la fréquence, mais aussi l'amplitude des mouvements respiratoires qui est augmentée. Cette action sur la respiration, déjà signalée pour le sulfate d'atropine, repose sur une augmentation de l'excitabilité du système nerveux central.

La paralysie périphérique du pneumogastrique normal n'est pas manifeste avec de petites doses d'éther sulfurique d'atropine. Aussi bien sur le cœur de grenouille que sur celui de lapin, l'action antagoniste de celle de la muscarine n'apparaît qu'à des doses relativement élevées d'éther sulfurique d'atropine. Cette action est cent-cinquante fois plus faible sur le cœur du lapin qu'avec le sulfate d'atropine.

La pression artérielle subit sous l'influence de hautes doses un fort abaissement de courte durée attribuable probablement à une action sur les centres vaso-moteurs.

La solution à 10 % d'éther sulfurique d'atropine ne provoque pas de mydriase sur l'œil du chat. De même sur

l'intestin, l'action de l'atrinial s'est révélée cent-cinquante fois plus faible que celle du sulfate d'atropine. Il semble de plus que ce corps traverse l'organisme sans être décomposé, car l'injection de fortes doses au lapin n'a jamais permis d'observer de paralysie sur la partie cardiaque du vague ni de dilatation de la pupille.

Nous pouvons donc résumer comme suit l'action physiologique de l'atrinial : effet très faible sur la musculature lisse de la voie gastro-intestinale ; pas de diminution de la sécrétion des glandes salivaires de l'estomac, etc. ; pas de trouble de l'accommodation ; effets paralysants peu prononcés sur un pneumogastrique normal. Il semble bien, en effet, que cette action paralysante se trouve plus marquée dans le cas d'hypervagotonie, comme nous l'exposons plus loin.

Après la médication par l'atrinial, les symptômes toxiques provenant de l'excitation du système parasympathique, c'est-à-dire la sécheresse de la bouche, la paralysie de l'estomac et de l'intestin, la mydriase, l'accélération anormale du pouls et l'élévation de la pression sanguine ne sont donc pas à craindre. Par contre, les effets thérapeutiques sur le système nerveux central sont beaucoup plus marqués. L'action sur le centre respiratoire en particulier se manifestant surtout quand celui-ci est influencé par les effets paralysants d'un poison central, comme la morphine, l'uréthane, et autres narcotiques, on conçoit toutes les applications thérapeutiques que l'on pourra faire de ce produit, principalement dans la médication par les opiacés : l'éther sulfurique d'atropine agira comme un véritable antagoniste de ces poisons centraux.

CHAPITRE III

L'association papavérine-pantopon-atrinal (Spasmalgine).

Après cette étude des différents composants de l'association papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine, il nous reste à parler du complexe lui-même.

Nous avons signalé précédemment les principaux expérimentateurs qui ont consacré leurs recherches à la papavérine, au pantopon, à l'éther sulfurique d'atropine. Rappelons ici les noms de Claude Bernard, Schröder, Baxt et Ott, Pal, Popper, Holzknecht et Sgalitzer, pour la papavérine ; Sahli, Pouchet, pour le pantopon ; Willstätter et Hug, Trendelenburg, pour l'éther sulfurique d'atropine. Mais le complexe lui-même n'avait point encore été l'objet d'aucune étude expérimentale. Cette lacune a été comblée grâce à des recherches très intéressantes faites dans le laboratoire et sous la direction de M. le docteur Piétri, chef des travaux pratiques de physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier, par M. le docteur Mergui. Ces recherches se trouvent exposées en détail dans la thèse de ce dernier : *Contribution à l'étude des dérivés opiacés dans le*

traitement de certains états névropathiques. On nous permettra de les résumer aussi succinctement que possible.

Elles comportent deux séries d'expériences, l'une cherchant à mettre en lumière l'action physiologique, sur des animaux différents, du complexe administré seul ; l'autre série étudiant les réactions des divers animaux soumis, simultanément ou successivement, à l'action du complexe et de l'adrénaline.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES :

a) Lapin de 3 kilogs. Pression carotidienne maxima prise au manomètre de Marey. $Mx = 11$. Respiration, 60 ; pouls, 220.

Après injection sous-cutanée de 1 cc. du complexe : $Mx = 9$; respiration, 35 ; pouls, 300. La respiration est augmentée d'amplitude, mais diminuée de fréquence.

b) Chien de 12 kilogs. Pression fémorale $Mx = 14$. Injections de 11 cc. du complexe réparties sur deux heures de temps. Ni vomissements, ni mictions, ni défécation, ni mydriase ; somnolence, pas de réaction à la douleur. Après la dernière injection : pouls lent, irrégulier ; pulsations : 59 ; pression maxima, 12,5. Pas d'arrêt du cœur par excitation du bout inférieur du pneumogastrique droit coupé, mais diminution de l'amplitude des pulsations.

c) Crapaud : 1. Cœur en place : on y dépose une goutte de papavérine-pantopon-atrinal : ralentissement des pulsations ; 2. Cœur isolé baignant dans une solution du complexe : augmentation de la période de repos du cœur.

d) Grenouille : Cœur isolé : le complexe en application amène un amoindrissement de tous les temps de la révolution cardiaque, avec diminution nette du nombre des pulsations.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES :

a) D'une façon générale, l'injection d'un demi-centimètre cube d'une solution d'adrénaline à 1 p. 1.000 amène chez le lapin une pression sanguine maxima de 13, la pression maxima normale étant 9. Cette pression de 13 se maintient pendant quelques minutes. L'injection simultanée au lapin de 1 c. d'adrénaline plus 1 cc. de complexe papavérine-pantopon-atrinal donne seulement une pression maxima de 11.

b) Lapin : $Mx = 13,5$.

Après injection de 1 cc. de complexe : $Mx = 9$.

On injecte alors 1 cc. d'adrénaline : pas d'élévation de la pression sanguine.

c) Chien chloralosé : $Mx = 18$. Après injection de 2 cc. du complexe : $Mx = 6,4$. Il y a de la dyspnée, de la disparition des oscillations de pression correspondant à la respiration. Celle-ci, rapide pendant quelques minutes, se ralentit au point que l'animal ne présente plus que, toutes les dix secondes environ, une inspiration large. Une injection de 1 cc. d'adrénaline faite à ce moment amène Mx à 23. Mais cette pression maxima retombe à 7,9 quelques minutes après.

Le docteur Mergui, au cours de ses intéressantes expériences, n'a jamais remarqué, chez les animaux en observation, de mydriase, soit après l'injection, soit après applications sur l'œil du produit étudié. Ses conclusions au sujet de l'action du complexe sur le pneumogastrique sont à citer, car nous aurons à y revenir plus tard, lors de l'étude des états vagotoniques: « Tandis que chez le chien, dit le docteur Mergui, deux milligrammes d'atropine suffisent à détruire l'action du vague, les doses employées par nous (de deux à quatre centimètres cubes pour les chiens de 8 à 14 kilogs) contenant de deux à quatre milligrammes

d'atrinale, n'ont diminué en rien l'action inhibitrice du pneumogastrique. Même dans le cas où nous avons employé onze centimètres cubes du complexe (onze milligrammes d'atrinale), dose qui a entraîné la mort du chien en quarante-huit heures, l'action régulatrice du vague a encore persisté. » Il n'entre certes pas dans notre pensée de contester l'exactitude de ces conclusions : elles sont l'aboutissant de recherches très sérieuses, des données d'expériences, donc indéniables. Cependant l'application thérapeutique du complexe papavérine-pantopon-atrinale aux états hypervagotoniques, et les bénéfices que nous en avons retirés, nous portent à penser que ces conclusions, exactes pour le pneumogastrique normal, ne le sont plus dans les cas d'hypervagotonie. Nous n'en voulons pour preuve que les améliorations très nettes que nous avons obtenues dans des cas de bronchites asthmatiformes, de dyspnée nocturne, etc. : or, il est démontré aujourd'hui que l'hypervagotonie joue un rôle considérable dans ces syndrômes. Nous insisterons plus longuement sur ce point dans la deuxième partie de notre étude.

Achevons l'exposé des conclusions de l'expérimentateur. L'action du complexe sur le cœur et la circulation peut se résumer de la façon suivante : il y a tantôt allongement de la période de repos seule, tantôt diminution du nombre des pulsations, avec accroissement de la durée de la systole et de la diastole, mais l'amplitude des pulsations n'est pas diminuée. L'action hypotensive est beaucoup plus intense par la voie veineuse que par la voie hypodermique.

Pour la respiration, il y a toujours ralentissement du rythme et augmentation de l'amplitude.

Enfin, voici, pour terminer cet exposé sommaire, quelques observations au sujet de la narcose : la difficulté de chloroformer un animal sans injection préalable de morphine est connue de tous les expérimentateurs. On sait aussi combien avec celle-ci la phase d'excitation est longue, les vomissements fréquents. Or, avec le complexe papa-

vérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine il n'y a point à redouter les vomissements, ni la défécation, ni la miction.

Un mot sur la toxicité : la dose mortelle pour un chien de 14 kilogrammes a été de 11 cc., soit une dose bien supérieure à celles que nous employons en moyenne en clinique.

Telles sont les données fournies par l'expérimentation sur l'association papavérine-pantopon-atrinal. Il nous reste, connaissant ses propriétés physiologiques et pharmacodynamiques, à rechercher quelles sont logiquement les applications thérapeutiques qui en découlent. Mais, auparavant, nous avons quelques mots à dire sur l'association de l'opium à l'atropine, sujet prêtant éminemment à controverse et sur lequel, pensons-nous, les opinions les plus contradictoires ont été émises depuis que Camus, en 1865, expérimentant sur des lapins, aborda le sujet.

Les préparations médicamenteuses obtenues par combinaison, c'est-à-dire formées par des substances qui peuvent être fort différentes les unes des autres, tant au point de vue pharmacodynamique que par leurs effets sur l'organisme, ont acquis en thérapeutique, malgré certaines objections, purement théoriques, une très large place depuis quelques années. C'est un fait bien connu et démontré que dans toute combinaison de ce genre, l'action de chacun des composants ne fait pas que s'ajouter, et qu'en fin de compte l'action thérapeutique de la combinaison est supérieure à la somme des effets partiels de chaque composant pris à part. Grâce à ce phénomène, certaines substances combinées à d'autres deviennent ainsi susceptibles d'agir sur l'organisme à des doses minimales qui, prises isolément, n'auraient pas eu la moindre action. On évite par là dans une grande mesure les inconvénients et les dangers de l'accoutumance et de l'accumulation.

Or, l'association thérapeutique que nous avons appliquée est un composé où l'action hypnotique, sédative, analgésiante et siccative du pantopon est renforcée par un

alcaloïde de toxicité presque nulle, à action spasmolytique élective. Ce sera donc en définitive un produit hypomorphiné de valeur au moins égale à l'opium employé seul. De plus, cette action combinée du pantopon à la papavérine est elle-même renforcée de toute la puissance antispasmodique de l'atropine.

Ici doit se placer l'exposé de la discussion sur l'antagonisme de l'opium et de l'atropine. Tout a été dit, tout a été écrit sur ce sujet depuis plus d'un demi-siècle. Nous n'avons, pour notre part, pas à prendre parti : seuls nous intéressent les résultats cliniques, et ceux-ci, nous les exposerons plus loin par le détail.

Il est bien évident que l'association de l'atropine à l'opium dans une formule thérapeutique peut sembler paradoxale : certains ont même voulu faire de l'atropine l'antidote de la morphine, dans l'intoxication par ce dernier alcaloïde. L'opium excite les noyaux du pneumogastrique, paralyse le centre respiratoire, produit la contraction de la pupille, excite la sécrétion sudorale : la belladone paralyse le pneumogastrique, excite le centre respiratoire, dilate la pupille, inhibe la sécrétion sudorale. Dès lors, administrés en même temps, ces deux agents ne vont-ils pas se neutraliser réciproquement ?

Au point de vue expérimental, la confusion reste grande : Camus, en 1865, expérimentant sur des lapins, n'avait pu empêcher leur mort, en leur administrant simultanément des doses toxiques d'opium et d'atropine. Denis, sur lui-même, obtint des résultats négatifs. Au contraire, Lépine, en 1897, indique les bons effets de l'atropine dans l'intoxication par les opiacés. Au point de vue clinique, les statistiques restent tout aussi contradictoires : alors que Kurz, Lemadrid, T. Smith, Johnston préconisent l'association morphine-atropine, d'autres, tels que Fitz, ne lui reconnaissent aucune valeur.

Actuellement, les physiologistes semblent bien avoir

démontré que l'opium et la belladone n'ont qu'un antagonisme partiel : l'opium et la belladone excitent, puis paralysent les centres nerveux, les centres vaso-moteurs, les nerfs sensitifs. Dastre et Morhange ont préconisé leur association pour prévenir les accidents de la chloroformisation. D'autres auteurs encore l'ont employé pour obvier à certains accidents de la médication morphinique sans pouvoir en inhiber les effets utiles, par exemple dans les coliques néphrétiques. Dans ces cas, l'action antispasmodique des deux alcaloïdes est synergique ; de plus, il semble alors qu'on n'ait pas à redouter les nausées que donne souvent la morphine seule.

Pour notre part, nous nous bornerons à faire remarquer que nous employons un dérivé de l'atropine dans lequel, comme nous l'avons longuement exposé, les effets périphériques de l'atropine subissent une atténuation considérable, tandis que les effets sur les centres nerveux sont par contre conservés, qu'en particulier les phénomènes d'intoxication respiratoire dus à la morphine ou à d'autres poisons disparaissent rapidement par l'administration d'atrinol. Les échanges respiratoires sont augmentés, l'hématose se fait mieux. En un mot, toutes les propriétés excitantes de l'atropine sur le système nerveux se retrouvent dans l'atrinol. Il semble donc logique d'opposer ce dérivé de l'atropine à l'opium pour remédier aux effets paralysants de celui-ci sur le centre respiratoire.

Les applications thérapeutiques du complexe papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine peuvent déjà se déduire en partie des propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de ses composants. C'est en effet un excellent sédatif des affections spasmodiques, plus particulièrement de celles qui intéressent les fibres lisses. Cette action est due surtout à la papavérine. Des résultats tout à fait intéressants ont été obtenus dans les ulcères de l'estomac, les coliques hépatiques, les coliques néphrétiques. Le professeur Rüttimeyer, dans plus de quatre-vingt cas, a

réussi à calmer les contractions spasmodiques du tube gastro-intestinal et à les faire disparaître. A la clinique gynécologique de Genève, à la clinique gynécologique de Bâle, certaines affections utérines, des troubles dysménorrhéiques ont été fortement améliorés : on employait indifféremment le pantopon-atrinal, ou le pantopon-papavérine-atrinal. Les effets étaient plus prompts avec ce dernier composé : chez beaucoup de ces malades, il y a un syndrome hypervagotonique évident, et l'action de l'atropine devenait prépondérante. Cependant cette action était renforcée considérablement par la papavérine, dont l'action spasmodolytique sur la fibre lisse est élective. Chez les vagotoniques présentant des troubles de la menstruation, il y a une irritabilité particulière de l'utérus pendant la période cataméniale, et telle que, par le simple contact du sang menstruel avec la muqueuse utérine, il y a apparition des contractions douloureuses. De nombreux cliniciens, tels que Kehrer, Novak, Adler, et d'autres, avaient déjà réussi à combattre l'hypervagotonie par l'atropine et, par suite, les troubles dysménorrhéiques qui en dépendent.

Pour notre part, nous avons plus particulièrement appliqué notre formule aux états spasmodiques comprenant un hypertonus de la fibre lisse, et une hypervagotonie concomitante. La papavérine agit plus spécialement sur le premier symptôme, l'atrinal sur le second.

Nous avons appliqué également notre formule dans le parkinsonnisme, caractérisé par de l'hypertonie musculaire ; dans les états anxieux, où il y a une diminution de l'activité circulatoire du cerveau, et exagération du tonus de la fibre lisse : le pantopon congestionne le cerveau, la papavérine est spasmodolytique. Enfin nous avons recueilli quelques observations sur la sédation de la douleur par l'association opium-atropine.

Nous avons employé pour nos essais l'association thérapeutique spécialisée sous le nom de « spasmalgine ». Nous l'utilisons sous forme de comprimés ou d'ampoules. Celles-

ci, comme ceux-là, ont la même composition en principes actifs, à savoir :

Deux centigrammes de papavérine,

Un centigramme de pantopon,

Un milligramme d'éther sulfurique d'atropine,
par ampoule ou par comprimé.

DEUXIEME PARTIE

L'hypertonus du vague.

Le mal de mer.

Le parkinsonnisme post-encéphalitique.

Les états anxieux.



**I. — L'hypertonus du pneumogastrique ;
Son rôle dans les manifestations pathologiques
de la vie végétative ; son traitement.**

L'équilibre de la vie végétative de l'organisme humain est en relation étroite avec l'antagonisme de deux grands appareils nerveux : le système sympathique et le nerf de la X^e paire, le pneumogastrique.

Pour la clarté de l'exposition, résumons à grands traits la distribution de ces deux appareils. Le pneumogastrique donne au tube digestif des fibres sensibles (pharynx, oesophage, estomac, intestin grêle), et des fibres motrices ; il contient aussi des fibres inhibitrices pour l'estomac, et des filets sécréteurs pour l'estomac et le pancréas. Au cœur, il donne ses nerfs sensibles (nerf dépresseur) et ses nerfs modérateurs ; de même quelques fibres accélératrices, d'importance beaucoup moindre. A l'appareil de la respiration, la X^e paire donne la sensibilité à la glotte, à la trachée, aux poumons, et le mouvement aux muscles du larynx. Il innerve aussi les fibres musculaires lisses des bronches, et donne à la muqueuse du larynx ses fibres vaso-dilatatrices.

La sensibilité des organes que le pneumogastrique innerve est obtuse ; elle est cependant la source de réflexes qui, nous le verrons tout à l'heure, sont d'une importance capitale.

Le système sympathique a, sous sa dépendance, l'appareil vaso-moteur ; il règle l'expulsion du contenu des glandes sudoripares ; il intervient dans l'innervation de la musculature lisse des sphincters digestifs et urinaires, de l'appareil génital, de l'appareil irido-dilatateur. Enfin il fournit

les filets accélérateurs du cœur, le bon fonctionnement de celui-ci dépendant étroitement de l'état d'équilibre normal entre le sympathique et le pneumogastrique.

Sous des influences diverses, et qui n'ont pas encore été complètement élucidées, cet état d'équilibre entre le sympathique et le pneumogastrique peut se rompre, et cette rupture devenir permanente ; il y aura exagération du tonus du sympathique (hypersympathicotonie), ou exagération du tonus du pneumogastrique (hypervagotonie).

Grâce aux savantes et patientes recherches de quelques expérimentateurs qui comprennent dans leurs rangs des cliniciens français éminents, les symptômes principaux de l'hypersympathicotonie et de l'hypervagotonie sont aujourd'hui bien connus. Parmi ces chercheurs, citons Heppinger et Hess, Lœper, Lian et Joannon, Castaigne, Guillaume, et, nous aidant de leurs lumières, essayons de faire un exposé aussi clair que possible du tableau clinique de ces deux syndrômes.

Les principales manifestations de l'hypersympathicotonie sont les suivants : une tachycardie régulière (100 à 120 pulsations), une hypertension artérielle légère portant surtout sur la maxima ; des troubles vasculaires (syncope des extrémités), de l'exophtalmie et de la mydriase ; de l'atonie motrice de l'estomac ; une diarrhée habituelle (Lœper) ; des sensations de chaleur, des sueurs, de l'amaigrissement, de l'irritabilité du caractère ; enfin le réflexe oculo-cardiaque provoque l'accélération des pulsations cardiaques.

Nous passons rapidement à dessein sur l'hypersympathicotonie, qui en définitive ne nous intéresse qu'indirectement. L'hypervagotonie nous retiendra plus longtemps.

Les symptômes cardinaux de cet ensemble clinique ont été exposés magistralement dans le *Journal médical français* de juin 1921, par MM. Lian et Joannon, dans un article très documenté qui met pour l'instant la question au point.

Ce diagnostic d'hypervagotonie, disent-ils en substance, repose sur trois groupes de symptômes : des manifesta-

tions cardiaques ; des manifestations respiratoires et digestives ; enfin sur un traitement d'épreuve.

Le pouvoir de la X^e paire sur le cœur, est, avons-nous dit, un pouvoir inhibiteur. Dans l'hypervagotonie, il peut se manifester spontanément par de la bradycardie, ou artificiellement par le réflexe oculo-cardiaque. Le mécanisme du R. O. C. s'explique de la façon suivante : la compression oculaire se répercute sur le bulbe, s'y réfléchit suivant de multiples voies centrifuges pour se manifester par des réactions diverses sur des organes différents. En pratique, on utilise seulement la réaction cardiaque : la voie centrifuge utilisée par l'influx nerveux est précisément le pneumogastrique. Le R. O. C. est constamment exagéré chez les hypervagotoniques, à la condition bien entendu que la voie centripète, c'est-à-dire le trijumeau, et que les connexions des noyaux centraux de la V^e et de la X^e paires soient d'une intégrité absolue. Pour une hypertonie faible du vague, le R. O. C. donne un ralentissement du pouls de douze pulsations par minute ; une hypertonie moyenne un ralentissement de trente pulsations ; enfin, pour une hypertonie très marquée, on aura des pauses de plusieurs secondes. A côté de ce signe diagnostique donné par le réflexe oculo-cardiaque, on observera de l'accélération du pouls à l'inspiration, avec ralentissement à l'expiration (arythmie respiratoire). Dans certains cas, on a même signalé de l'arythmie extra-systolique, mais il semble bien que la vagotonie ne soit pas alors seule en cause.

Les manifestations respiratoires de l'hypervagotonie seront : l'asthme franc, la dyspnée nocturne asthmatiforme des bronchitiques et des emphysémateux, l'ictus laryngé des bronchitiques. Les manifestations gastriques seront : l'aérogastrie, l'hyperchlorhydrie, l'ulcus gastrique, le spasme cardiopylorique, la constipation.

Enfin, ces diverses manifestations cardiaques, respiratoires, digestives, peuvent se combiner pour donner, dans sa plus large ampleur, le syndrome panvagale.

Pour confirmer le diagnostic d'hypertonie du vague, on pourra, en dernière analyse, s'adresser à un traitement d'épreuve, où l'on emploiera les dépresseurs du pneumogastrique, c'est-à-dire la belladone et l'atropine.

Examinons d'une façon plus particulière les manifestations respiratoires (et plus spécialement l'asthme) de l'hypervagotonie, puisque aussi bien c'est dans ce sens que nous avons surtout orienté nos recherches. L'excitation part d'un point quelconque de l'immense territoire sensitif innervé par la X^e paire. Le point de départ sera tantôt localisé dans les voies respiratoires elles-mêmes (bronchite avec emphysème, fibrose tuberculeuse, asthme réflexe par lésion nasale, asthme ganglionnaire de l'enfant). C'est ce qui se passe chez les tuberculeux : un îlot de sclérose irrite les terminaisons du vague. On peut également citer l'exemple de ce blessé de poitrine dont le cas fut publié par Cordier, de Lyon : on provoquait à volonté la crise d'asthme en plaçant la tête du malade soit en rotation forcée, soit en extension. Ceci s'expliquait par une lésion directe du nerf ou plutôt son irritation par l'adhérence d'un tissu de cicatrice. Tantôt l'épine irritative siège au niveau de l'appareil digestif (asthme gastrique). Le rein, l'aorte, peuvent aussi être le point de départ du réflexe.

Mais une objection se présente aussitôt à l'esprit : dans l'ordre naturel des choses, les mêmes causes doivent produire les mêmes effets. Mais alors tous ceux qui présentent une lésion dans le domaine sensitif du vague ne devraient-ils pas, en toute logique, présenter des phénomènes asthmatiformes, et, d'une façon plus générale, toute lésion d'un organe innervé par le pneumogastrique ne devrait-elle pas avoir pour conséquence un déclenchement de réactions dans tout l'ensemble dépendant de ce même nerf ? Or, dans la réalité, les choses ne se passent pas ainsi : les dyspeptiques par exemple ne sont-ils pas légion qui n'ont jamais présenté la moindre crise d'asthme ?

C'est ici qu'intervient la notion d'hypertonie de la

X^e paire, que l'on mette en évidence à l'aide de l'ensemble de recherches cliniques que nous avons exposé précédemment. Pour déclancher une crise d'asthme chez un individu donné, il faudra donc ces deux éléments : l'hypertonus du pneumogastrique et une épine irritative dans le domaine sensitif de ce nerf. Remarquons d'ailleurs que cette épine irritative n'est pas obligatoirement une lésion viscérale : elle peut être remplacée par un choc humoral, d'ordre anaphylactique, et Widal et Abrami ont bien démontré que la crise hémoclasique existe dans la crise d'asthme.

Quel est le traitement rationnel de l'asthme et des phénomènes asthmatiformes, que l'on peut déduire de ces considérations ? Evidemment s'attaquer à l'épine irritative et abaisser le tonus du vague.

La première indication ne sera pas toujours facilement réalisable ; dans certains cas, on ne peut même pas mettre en lumière, d'une façon évidente, la lésion viscérale. Celle-ci découverte, elle échappera souvent à nos moyens thérapeutiques : que faire par exemple dans une fibrose tuberculeuse étranglant les terminaisons nerveuses du pneumogastrique dans le poumon ?

Au contraire, la deuxième indication est plus à la portée de nos moyens d'action : la belladone et son alcaloïde l'atropine sont de puissants dépresseurs du vague. Ils ont été depuis longtemps employés à cet effet par les cliniciens. Mais leur toxicité élevée, et les effets secondaires qu'ils provoquent dans l'organisme en font des médicaments d'un maniement délicat.

Un autre procédé serait d'augmenter le tonus du sympathique, afin d'utiliser son antagonisme avec le pneumogastrique, par le nitrite d'amyle, le chlorhydrate d'adrénaline, les extraits de capsules surrénales et de corps thyroïde. Mais il faut redouter avec cette médication que les troubles dus à cette hypersympathicotomie artificielle, au lieu de contrebalancer les effets de l'hypervagotonie, ne fassent que se surajouter à ces derniers.

Nous inspirant de ces données, nous avons tenté l'application du complexe papavérine-pantopon-atrinal aux manifestations de l'hypervagotonie, et plus spécialement aux symptômes respiratoires de ce syndrome. Un dérivé atropinique semblait en effet s'imposer ici, non seulement comme dépresseur du vague, mais comme excitant du centre respiratoire. Nous exposerons plus loin les résultats que nous avons obtenus de son association à un alcaloïde à action élective sur la fibre lisse.

II. — Le mal de mer.

« Les excitations périphériques multiples, provenant des organes sensoriels, et surtout des viscères désorientés et bouleversés par les secousses multiformes dans l'espace, viennent, après s'être réfléchis au niveau du bulbe, actionner les deux grands systèmes de la vie végétative, celui du sympathique et celui du pneumogastrique, entraînant, à des degrés divers, simultanés ou successifs, variables selon les individus, l'intensité et la durée des excitations, l'état des sécrétions endocrines, etc., leur hyperfonctionnement ou leur défaillance. » Telle est l'explication pathogénique donnée par M. le docteur Cazamian, médecin de la marine, auteur de recherches sur ce syndrome qui font autorité.

Cette explication est généralement admise. Citons seulement, pour mémoire les autres théories du mal de mer, qui sont toutes plus ou moins incomplètes : théorie sensorielle (excitation des organes de l'équilibration) ; théorie cérébrale (déplacement du liquide céphalo-rachidien) ; théorie accusant l'insuffisance de la ventilation pulmonaire ; théorie abdominale (déplacement des organes abdominaux).

Résumons le tableau clinique du syndrome : On peut le diviser en trois périodes qui se succèdent dans le temps. Dans une première phase apparaissent les prodromes psychiques : sensation de malaise, de refroidissement, de constriction thoracique ; pâleur de la face. La deuxième période est caractérisée par des vertiges et une sensation de barre épigastrique. Enfin le troisième stade se traduit

par la permanence de l'état nauséeux, entrecoupé de vomissements alimentaires ou bilieux ; des sueurs froides accompagnent une tendance à la lipothymie. Le pouls est nettement accéléré dans cette troisième période ; il y a également une hypertension artérielle légère, portant à la fois sur la maxima et la minima. Mais si le mal de mer atteint ou dépasse vingt-quatre heures, l'hypotension devient la règle. Enfin, dans la grande majorité des cas, il y a inversion du réflexe oculo-cardiaque.

L'accélération du pouls, l'hypertension légère, l'inversion du réflexe oculo-cardiaque semblent témoigner d'un état indéniable d'hypersympathicotonie. Mais le pneumogastrique, bien que ses réactions soient cachées par celles, plus violentes, du grand sympathique, ne reste cependant pas indifférent. On peut donner plusieurs arguments à l'appui de cette thèse :

1° Analogie du mal de mer avec le syndrome de Danielopolu, décrit par cet auteur sous le nom de « vagotonie paroxystique », et attribué à l'hypertension du vague ;

2° Le pneumogastrique étant le nerf sensitif de l'appareil respiratoire, il est vraisemblable d'admettre que les phénomènes respiratoires, si évidents surtout au début du mal de mer, proviennent des perturbations subies par ce nerf ;

3° En raison de leur antagonisme constant, les perturbations du sympathique doivent se répercuter fatalement sur le pneumogastrique ;

4° Le sympathique et le pneumogastrique entremêlent leurs fibres dans les parois des viscères abdominaux : il serait invraisemblable que les tiraillements subis par ces viscères dans les mouvements de roulis et de tangage puissent exciter les uns sans exciter les autres ;

5° Enfin une preuve de valeur est l'efficacité, aujourd'hui universellement admise, de la médication par l'atropine.

Se basant sur le mécanisme physiologique du syndrome,

mécanisme qu'il a puissamment contribué lui-même à élucider, M. le docteur Cazamian eut l'idée d'appliquer au mal de mer la médication par l'atropine. Cet alcaloïde agit suivant un double mécanisme : 1° Par action directe sur l'état vagotonique, réel dans le mal de mer, comme nous l'avons montré ; 2° Les deux systèmes nerveux du pneumogastrique et du sympathique sont en dépendance étroite l'un de l'autre : il est donc rationnel d'admettre qu'une dépression du tonus de l'un amènera une dépression du tonus de l'autre. La dépression du vague amènerait donc la disparition de l'hypersympathicotonie.

Quoiqu'il en soit, l'efficacité de l'atropine est indéniable. M. le docteur Cazamian prescrit un milligramme de sulfate neutre d'atropine comme dose préventive ; un milligramme et demi à deux milligrammes comme dose curative.

Ces considérations, et ce que nous savons de l'action spasmodique de la papavérine, nous ont conduit à tenter l'application de la médication opium-atropine dans ce syndrome du mal de mer dont les vomissements constituent l'un des plus pénibles symptômes. Malheureusement, nous n'avons pu recueillir qu'un nombre restreint d'observations, le temps nous faisant défaut, et le champ d'expérience étant très limité.

III. — Le parkinsonnisme post-encéphalitique.

Il n'entre pas dans notre esprit d'examiner dans ce très court chapitre, les théories et les controverses nombreuses et non encore closes, qui ont trait à ce syndrome de parkinsonnisme post-encéphalitique. Notre but est plus modeste.

Tout le monde a présentes à l'esprit les belles recherches de M. le professeur Cruchet, de la Faculté de Médecine de Bordeaux, sur l'encéphalite léthargique, sur laquelle il attira le premier l'attention, et dont il fixa la symptomatologie. Or, cette encéphalite léthargique engendre, au bout d'un temps plus ou moins long, des syndromes parkinsonniens. Voilà le fait que seul nous voulons considérer, ayant eu l'occasion d'appliquer la médication opium-atropine à ces séquelles.

De très nombreux traitements ont été appliqués à la maladie de Parkinson : ceci prouve qu'aucun d'eux n'est réellement efficace. Citons le fauteuil trépidant de Charcot, la médication par le cacodylate de soude, par le gelsémium, et arrêtons-nous plus longtemps sur le traitement par la scopolamine, traitement qui éveilla de grands espoirs à son apparition, et qui garde encore une très grande importance.

La scopolamine fut appliquée au syndrome parkinsonnien en 1905. Voyons ce qui se passe quand on administre à un parkinsonnien un demi à deux milligrammes de ce médicament en injection sous-cutanée : une à deux heures après, le tremblement s'atténue sensiblement, puis disparaît chez quelques malades même complètement ; la raideur musculaire diminue notablement, les phénomènes d'ante

et de rétropulsion s'amendent, ainsi que les sensations de chaleur. Mais douze à vingt-quatre heures après, suivant la dose injectée, tout est remis en question : l'amélioration a complètement disparu. Pour les vieillards, de suite après l'injection, les malades présentent une grande lassitude, un abattement considérable avec vertiges et perte de conscience, impossibilité complète de faire un pas. Au bout de quelques heures, il se lèvent, ne se souviennent plus de ce qui s'est passé, mais, par contre, se trouvent très améliorés. Chez les vieillards on ne doit pas dépasser un demi à un milligramme par jour; chez l'adulte, on peut donner deux milligrammes par jour en deux fois après avoir tâté la susceptibilité du malade en commençant par des doses de un demi-milligramme.

L'amélioration est persistante et durable pendant les premières semaines du traitement. Mais, ainsi que le fait remarquer Alquier, l'amélioration s'atténue ensuite rapidement, et cela malgré l'augmentation progressive des doses injectées. De plus, chez certains malades, surtout chez ceux qui ont des troubles vaso-moteurs très intenses, l'intolérance apparaît au bout d'un très petit nombre d'injections, si bien que chez ces malades, on ne peut continuer le traitement. Enfin, les difficultés du sevrage des malades traités par la scopolamine sont trop connues de tous les cliniciens pour qu'il soit nécessaire d'insister davantage.

Les inconvénients du traitement du syndrome parkinsonien par la scopolamine sont donc grands. Cependant la déficience de la thérapeutique est telle devant cette maladie désespérante que, malgré les déceptions succédant aux brillants espoirs caressés dès son apparition, beaucoup de praticiens emploient ce médicament.

Un traitement par les rayons X a été tenté dernièrement. Sans vouloir entrer dans des détails qui nous entraîneraient hors de notre sujet, disons que de très intéressants résultats ont été constatés à la clinique radiothérapique de M. le professeur Bergonié. Mais ce traitement est encore

à l'étude. Dans un avenir proche, les rayons X réaliseront peut-être la merveille d'arrêter dans les pédoncules cérébraux les processus fibreux consécutifs à l'infection. On n'en est pas encore là.

Frappé de cette insuffisance de nos moyens thérapeutiques, et encouragés dans notre tentative par les résultats notables obtenus tant dans son service de l'hôpital Saint-André que dans sa clientèle, par M. le docteur Molin de Teyssieu, chef de clinique psychiatrique, nous avons traité ces syndrômes parkinsonniens post-encéphalitiques par l'association papavérine-pantopon-atrinal. Certes, il ne saurait être ici question d'un traitement curatif : les noyaux fibreux intra-crâniens sont hors de notre portée. Mais, dans une telle maladie, le moindre avantage acquis prend une valeur inestimable. La lecture de nos observations témoignera d'ailleurs que nous avons obtenu des résultats intéressants. Nous les avons exposés en toute impartialité.

IV. — Les états anxieux.

L'anxiété est un état émotif dont la symptomatologie comprend à la fois des troubles moteurs, circulatoires, respiratoires, digestifs, sécrétoires, affectifs et intellectuels.

Beaucoup de ces syndrômes sont l'expression d'un état hypersympathicotonique : tels sont l'hypertension, l'exophthalmie, la mydriase, la sensation de chair de poule, la sensation de constriction thoracique qu'on retrouve chez les angoissés. De même il y a inversion du réflexe oculo-cardiaque. Mais il y a d'autre part des phénomènes qui sont sous la dépendance du pneumogastrique : par exemple la sécrétion lacrymale, la polyurie, la pollakiurie, la diarrhée, symptômes notés également dans les états anxieux.

Mais il y a plus : l'angoisse peut constituer « une réaction secondaire du sympathique au cours d'un état vago-tonique », ainsi que l'ont démontré MM. Euzière et Margarot pour l'asthme. Dans la plupart des cas, il y a hypertonie simultanée des deux appareils nerveux : les malades ne réagissent pas suivant un type unique.

Cette intervention du vague dans les états anxieux, et cette coexistence fréquente d'un hypertonus de la X^e paire avec un hypertonus du sympathique nous ont conduit à faire ici encore l'application de notre dérivé de l'atropine. En outre, il est certain que dans les états anxieux, il y a une défectuosité de la circulation de l'encéphale : or, l'opium est un congestionnant du cerveau. C'est un fait connu depuis longtemps. Enfin l'élément spasme jouant un rôle considérable dans l'angoisse, l'association des trois éléments, pantopon, papavérine, atrinal, pouvait ici encore être envisagée.

OBSERVATIONS

Nous avons tenté l'application de la médication opium-atropine, sous la forme du complexe papavérine-pantopon-atrinal, dans des cas assez disparates. Pour plus de clarté dans leur exposition, nous avons cru devoir classer nos observations, d'une façon peut-être un peu artificielle, sous les trois rubriques suivantes :

1° Les états spasmodiques, caractérisés par une hypertonie de la fibre musculaire lisse, et s'accompagnant ou non d'une hypertonie du pneumogastrique.

2° Les états nerveux présentant un élément spasmodique important.

3° La douleur.

**I. — Le complexe papavérine-pantopon-atrinal
dans les états spasmodiques caractérisés par une
hypertonie de la fibre musculaire lisse
et s'accompagnant ou non
d'une hypertonie manifeste du vague.**

OBSERVATION I

(Service de M. le Professeur CRUCHET)

Bronchite asthmatiforme

Louis M..., 33 ans, chaudronnier.

Ce malade est envoyé à l'hôpital Bel-Air le 30 septembre par M. le Docteur Fournier, avec la note suivante : « Bronchite chronique avec emphysème très prononcé et insuffisance cardiaque (dilatation du cœur droit à l'ortho-diagnostic). Examen des crachats négatifs. Laryngite chronique. »

HISTOIRE DE LA MALADIE : Avant la guerre, ce malade n'avait pas de crises d'asthme. En 1917, aux armées, première crise de suffocation, transpiration, congestion de la face et tachycardie. Il fut envoyé pour cette crise à l'H. O. E. de Connantre où il reste un mois et demi. Traitement : bromure et spartéine. Convalescence de 20 jours. De retour au front, il contracte une bronchite en couchant dans un bois. Température élevée (39°). Hospitalisé pendant 15 jours, puis nouvelle convalescence de 15 jours, à la suite de laquelle il est mis en instance de réforme (1918), puis réformé. Depuis 1918, crises fréquentes de suffocation se produisant de préférence la nuit ou le matin de très bonne heure. Ailleurs pas de crise. Le malade a remarqué qu'il était exposé aux crises quand le soir il mangeait plus que de coutume.

Antécédents héréditaires et collatéraux : Père mort à l'âge de 59 ans de bronchite et d'asthme. Mère bien portante actuellement. A été atteinte autrefois de rhumatisme goutteux. Un frère mort de la tuberculose pulmonaire à 30 ans.

Antécédents personnels : Nourrisson, a eu la varicelle. A 18 ans, une bronchite; quelques accès de migraine. Blennorragie à 22 ans. Pas de traces de syphilis. Quelques excès éthyliques.

ETAT ACTUEL : *Appareil respiratoire* : A l'inspection, le thorax est légèrement globuleux. Sur la peau quelques cicatrices d'acné.

Palpation : vibrations normales.

Percussion : normale.

Auscultation : inspiration un peu rude; l'expiration est prolongée. Râles sibilants mêlés à de gros ronchus. Aux deux sommets, inspiration rude, granuleuse.

Appareil circulatoire. Cœur. — *Inspection* : la pointe bat dans le 7^e espace.

Palpation : confirme la localisation de la pointe.

Percussion : zone de matité débordant le bord droit du sternum de 1 centimètre environ.

Auscultation : bruits un peu assourdis et lointains. Pas de souffles.

Le réflexe oculo-cardiaque est fortement positif :

Tension artérielle : Au Pachon : $Mx = 16$, $Mn = 9$, $I. O. = 1,5$.

Pouls à l'état normal : 72 pulsations à la minute.

Après une minute de compression oculaire : 44.

R. O. C. = 28.

Dosage de l'urée dans le sang : 0 gr. 20 par litre.

Appareil urinaire : ni sucre, ni albumine; urée : 18 gr. 50.

Système nerveux : nature très nerveuse, léger tremblement des doigts. Réflexes normaux. Insomnies.

Dermographisme léger d'apparition tardive.

Appareil digestif : le malade mange et digère bien. Selles quotidiennes.

Foie : un peu douloureux à la palpation, mais pas d'augmentation de volume.

Rate : ni palpable ni percevable.

TRAITEMENT : Pour combattre le symptôme suffocation, qui provoque l'insomnie et affaiblit le malade, celui-ci est soumis à la médication opium-atropine. Etant donnée la dilatation du cœur, et pour éviter une défaillance possible du muscle car-

diague, on prescrit seulement un comprimé du complexe papavérine-pantopon-atrinal, à prendre le soir. Nuit très calme, pas de dyspnée. La médication est poursuivie pendant une semaine, du 6 au 13 octobre. A ce moment, le malade est très reposé. Les nuits ont été calmes, l'insomnie a disparu.

Le traitement est poursuivi à raison d'un comprimé à prendre chaque matin. Le 20 octobre, la toux, qui était pénible au début, a disparu presque complètement; l'expectoration est facile. Il n'y a pas eu de crises de suffocation depuis que le traitement a été institué. La tension artérielle au Pachon donne Mx 16, Mn 9. On ne note aucun trouble consécutif à la médication atropinique : ni mydriase, ni sécheresse de la bouche, ni rougeur de la gorge. Pas de constipation.

A ce moment, suspension du traitement.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur CRUCHET)

Bronchite et asthme

B. M..., 60 ans, jardinier.

Entré à l'hôpital le 5 octobre 1922 parce qu'il tousse et qu'il a de la gêne respiratoire.

HISTOIRE DE LA MALADIE : A l'âge de 50 ans, le malade, qui s'était toujours bien porté jusque-là au point de vue de l'appareil respiratoire, contracte une bronchite. Traité pendant un mois et demi, le malade n'a jamais guéri complètement et fait de temps à autre des poussées de bronchite. De plus, il présente très souvent, jusqu'à deux et trois fois par semaine, des accès de suffocation nocturne qui l'obligent à s'asseoir dans son lit, à se dégrafer, à ouvrir la fenêtre. Ces accès durent peu de temps, quatre ou cinq minutes au maximum, et s'achèvent par le rejet de crachats muqueux, aérés. Il a déjà été traité pour ces crises par des cigarettes Espic. Mais, vers la fin de septembre, il a présenté de nouveau une poussée de bronchite, et des accès de suffocation plus nombreux, toujours nocturnes, et presque quotidiens, qui l'ont amené à se faire hospitaliser.

Antécédents personnels : rien de particulier. Pas de rhumatisme goutteux, pas de névralgies, pas de migraines.

Antécédents héréditaires : ses parents sont morts à un âge avancé. Il ne semble pas qu'ils aient présenté des symptômes d'asthme. Le père a eu fréquemment des crises de rhumatismes. Trois frères et sœurs bien portants et ne présentant rien de particulier.

EXAMEN DU MALADE : *Appareil respiratoire* : Inspection : thorax étroit, globuleux; respiration à type costal inférieur. Amplitude réduite des mouvements respiratoires. Nombre de mouvements respiratoires à la minute : 26. Toux fréquente, pénible; expectoration abondante muco-purulente, sans bacilles de Koch.

Palpation : en avant et en arrière, vibrations vocales légèrement exagérées.

Percussion : en avant et en arrière, sonorité un peu exagérée.

Auscultation : Ronchus et sibilances disséminés dans les deux poumons. Inspiration soufflante, expiration prolongée.

Appareil cardio-vasculaire : à l'expiration le cœur bat dans le 7^e espace. Pas de battements épigastriques.

Palpation : elle confirme la localisation de la pointe.

Percussion : elle est rendue difficile par suite de l'abaissement du cœur.

Auscultation : bruits un peu assourdis. Pas de souffles. Les pulsations sont régulières.

Tension artérielle au Pachon : $Mx = 17$, $Mn = 9$, $I.O. = 1/2$.

Le *réflexe oculo-cardiaque* est positif : pouls normal : 72 pulsations à la minute.

Après une minute de compression oculaire, $61. R.O.C. = 11$.

Système nerveux : rien de particulier.

Appareil digestif : normal.

Appareil génito-urinaire : ni sucre, ni albumine; urée : 18 gr.

TRAITEMENT : le malade est soumis, le 7 octobre, au traitement opium-atropine à raison d'un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal, à prendre le soir. Nuit calme. Cependant le matin suivant, légère gêne respiratoire.

8 octobre : 2 comprimés à prendre le soir. Nuit complètement calme. Pas de crise de suffocation.

9-12 octobre : Même traitement. Les résultats restent les mêmes. La toux est moins pénible, les quintes moins fréquentes. Le malade se sent reposé.

12-20 octobre : Un seul comprimé à prendre le soir. Pas d'insomnie, pas de crises dyspnéiques nocturnes. Suspension du traitement : 25 octobre, persistance des résultats obtenus.

OBSERVATION III

(Service de M. le Professeur CRUCHET)

Bronchite asthmatiforme

A. G..., 67 ans, coupeur en chaussures, entré le 25 octobre 1921, pour bronchite.

HISTOIRE DE LA MALADIE : le malade prétend ressentir depuis 12 ans environ de la gêne respiratoire, et être sujet à des bronchites très fréquentes. Aux premiers froids de l'hiver 1920-1921, a présenté des troubles pulmonaires (toux, oppression, dyspnée), nécessitant une interruption de travail. Depuis le malade présente des crises de dyspnée nocturne, assez violentes pour le contraindre parfois à s'asseoir sur son lit, et provoquant de l'insomnie.

Antécédents héréditaires et collatéraux : parents morts âgés, de bronchite; six frères et sœurs bien portants. Le malade est père de trois enfants bien portants.

Antécédents personnels : prétend n'avoir jamais été malade jusqu'à 55 ans. Depuis cet âge, il est très sujet aux bronchites.

ETAT ACTUEL : *Etat général :* amaigrissement notable depuis un an. Perte de forces empêchant tout travail manuel. Anorexie.

Appareil respiratoire : le malade fait une poussée de bronchite subaiguë. La toux est marquée surtout le soir; elle est peu douloureuse. Légère dyspnée (28) provoquant de l'insomnie. Expectoration abondante.

Inspection : thorax amaigri, court et bombé; l'augmentation thoracique est peu marquée à l'inspiration.

Palpation : pas de points douloureux. Vibrations légèrement diminuées.

Percussion : un peu de submatité aux bases.

Auscultation : on constate une respiration soufflante en avant et en arrière du poumon gauche; moins marquée à droite. Frottements très nets dans les deux poumons. La respiration est diminuée, surtout à l'expiration.

Appareil cardio-vasculaire : Cœur : à l'inspection battements dans la région sous-xiphoïdienne.

Palpation : on sent la pointe battre au-dessous de l'appendice xiphoïde.

Percussion : difficile à cause de l'abaissement du cœur.

Auscultation : les bruits du cœur sont un peu assourdis, surtout le second. Pas de souffles. Pouls bien frappé.

Tension artérielle : au Pachon : Mx = 18, Mm = 9, I.O. = 2,5

Le réflexe oculo-cardiaque est positif : pouls normal : 76 pulsations à la minute; après une minute de compression oculaire : 62.

Système nerveux : normal.

Appareil digestif : l'appétit est conservé; selles normales.

Foie : non douloureux à la pression; dépasse de un travers de doigt le rebord des fausses-côtes.

Rate : ni palpable, ni percutable.

Appareil urinaire : ni sucre, ni albumine; urée 17 gr. 90.

TRAITEMENT : pendant les périodes de calme, le malade suit un traitement à l'iodure de potassium. Pour combattre la gêne respiratoire accentuée actuellement par la bronchite, et faire disparaître l'insomnie qui fatigue beaucoup le malade, nous prescrivons la médication opium-atropine, sous forme du complexe pantopon-papavérine-atrinal.

29 septembre : un comprimé à prendre le soir. Nuit calme. Jusqu'au 5 octobre, même dose. Le malade nous dit bien reposer et mieux respirer. Effectivement, il ne réclame plus le soir, comme auparavant, la pose de ventouses pour combattre la sensation de gêne respiratoire dont il souffrait.

5-11 octobre : nous portons la dose à deux comprimés par jour, à prendre un le matin et un le soir. L'amélioration persiste : le sommeil est calme; la gêne respiratoire s'est beaucoup amendée. Les quintes de toux sont beaucoup moins fréquentes. L'expectoration est toujours abondante et facile. A ce moment, l'amélioration de l'état du malade étant manifeste,

nous abaissons la médication à un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal tous les soirs.

15 octobre : l'amélioration persiste. Suspension momentanée du traitement pour éviter l'accoutumance.

20 octobre : reprise de la médication à raison de un comprimé tous les deux jours. Persistance des résultats obtenus.

OBSERVATION IV

(Service de M. le Professeur CRUCHET)

Dyspnée nocturne

M. D..., 55 ans, couturière.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Il y a deux ans, pleurésie gauche dont la période aiguë dure un mois. Traitée par des révulsifs, la malade reprend son travail incomplètement guérie. A partir de ce moment, elle ne se rétablira jamais complètement et devra de temps en temps interrompre ses occupations. En avril 1922, elle consulte parce qu'elle a de la gêne de la respiration, touse, ne dort pas, a perdu l'appétit et maigrit. Elle croit comprendre à ce moment qu'elle est atteinte de tuberculose pulmonaire, et cela influera désormais considérablement sur son psychisme. En juillet 1922, elle entre à l'hôpital.

Antécédents personnels : à noter seulement, en dehors de la pleurésie signalée précédemment, des poussées de bronchite.

Antécédents héréditaires et collatéraux : père mort à 68 ans, probablement d'un cancer de l'estomac. Mère morte à 35 ans. La malade ne peut préciser la cause de la mort, mais elle insiste à plusieurs reprises sur ce fait que le médecin lui a affirmé que ce n'était point de la tuberculose. Une sœur bien portante. Une fille de 36 ans, de santé délicate, de caractère irritable.

ETAT ACTUEL : la malade est petite, plutôt amaigrie. Les fosses sus-claviculaires sont marquées. Le thorax est peu développé, légèrement globuleux. Des quintes de toux assez rares, mais fatigantes. De la gêne respiratoire surtout manifeste la nuit, et provoquant l'insomnie.

Appareil pulmonaire : à l'inspection, thorax peu développé, globuleux. Diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires. Nombre de mouvements respiratoires à la minute : 21.

Palpation : augmentation légère des vibrations vocales. Pas de douleur localisée.

Percussion : légère matité des sommets, marquée davantage à droite.

Auscultation : inspiration rude, expiration prolongée, affaiblissement du murmure vésiculaire. Pas de râles.

L'analyse de l'expectoration n'a pas révélé la présence de bacilles de Koch.

Appareil cardio-vasculaire : Cœur : bruits assourdis, légère arythmie; pas de souffles.

Le pouls est ralenti : 59 pulsations à la minute. Cependant le réflexe oculo-cardiaque est inversé : R. O. C. = + 6.

Appareil digestif : langue légèrement saburrale; appétit assez bon, mais lenteur des digestions, se traduisant par des éructations, de la pesanteur au niveau de la région gastrique, de la somnolence après les repas, de la congestion de la face.

Autres appareils : normaux.

Psychisme : l'intelligence est conservée, mais on note de la fixité dans les idées, de l'inquiétude, et un pessimisme qui s'est développé avec la maladie et la croyance en une tuberculose pulmonaire dont la malade serait atteinte. Très loquace quand on l'interroge, elle cherche constamment dans les réponses qu'elle provoque la conviction de ne pas être atteinte de tuberculose pulmonaire. Elle tente de ramener toujours l'examen sur ce sujet, et se prête complaisamment à des examens cliniques répétés dans le seul but de s'entendre dire des paroles rassurantes.

TRAITEMENT : la médication opium-atropine semblait ici doublement indiquée par la gêne respiratoire nocturne provoquant de l'insomnie et par le syndrome mélancolique. Nous prescrivons un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal, à prendre le soir, à jours passés. Dès la deuxième nuit après le début du traitement, le sommeil est calme, sans cauchemars; la gêne respiratoire ne l'a pas troublé. Au bout de 15 jours même résultat. La malade se sent plus alerte. Il semble également que le psychisme se soit amélioré.

Le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions, avec suspension de deux jours après chaque semaine de traitement.

OBSERVATION V

(Personnelle)

Crises de dyspnée dans un cas de tuberculose pulmonaire

Il s'agit d'une femme de 27 ans qui a fait, il y a deux ans, une poussée tuberculeuse du côté des poumons. A ce moment on a constaté les signes d'une induration du sommet droit, et d'un ramollissement du sommet gauche.

La malade, au moment où nous l'examinons (6 août 1922), est dans un état de cachexie avancée. Aux poumons, excavation à gauche, ramollissement à droite. La toux est très douloureuse, mais le symptôme le plus pénible pour la malade sont des crises de dyspnée très alarmantes dont la fréquence augmente.

Mais traitons les crises de dyspnée par une injection quotidienne de un centigramme de morphine. La malade est parfaitement calmée. Mais nous devons bientôt porter la dose à deux centigrammes par jour. Une tendance très nette à la morphinomanie se manifeste. De plus, constipation opiniâtre.

Suspension momentanée des injections de morphine : les crises de dyspnée réapparaissent, très pénibles pour la malade qui réclame un calmant énergique à tout prix.

3 septembre 1922 : nous prescrivons une injection quotidienne sous-cutanée du complexe papavérine-pantopon-atrinal, à la dose de 1 cc. de spasmalgine. Effet calmant aussi parfait qu'avec la morphine.

13 septembre 1922 : Mêmes résultats avec les mêmes doses. Légère constipation aisément combattue par l'administration d'agar-agar.

Le traitement est poursuivi pendant un mois, sans symptômes d'accoutumance. Chaque injection est suivie d'une sédation complète de plusieurs heures. Nous avons remplacé l'injection sous-cutanée par une injection intra-musculaire, mieux supportée par la malade. Pas de troubles gastro-intestinaux.

OBSERVATION VI

(Personnelle)

Crises d'asthme chez un emphysémateux

Jean D..., 61 ans, comptable.

Le malade est un emphysémateux qui présente des crises de dyspnée asthmatiforme, surtout nocturne, dont la fréquence s'est accentuée depuis un an environ. Le malade a employé les injections de morphine; mais celles-ci, tout en calmant bien les accès, sont suivies de nausées et parfois de vomissements. De plus, il y a une constipation intense.

La morphine est alors remplacée par le pantopon. Les effets calmants sont excellents, et les inconvénients signalés pour la morphine ne se manifestent pas.

A titre d'expérience, nous demandons au malade de remplacer le pantopon par le complexe papavérine-pantopon-atrinal, dans les mêmes conditions: il est soulagé par ce composé comme par une quantité équivalente de pantopon. Pas d'effets secondaires désagréables.

OBSERVATION VII

(Personnelle)

Dyspnée asthmatiforme chez un emphysémateux

Nous sommes appelés le 5 Août 1922, à deux heures de l'après-midi, près d'une femme atteinte d'une crise de suffocation très violente. La malade est une femme de 37 ans que nous trouvons assise dans son lit, le thorax appuyé contre une pile d'oreillers, la chemise dégrafée. Le visage est cyanosé, le regard angoissé. La malade, en proie à une dyspnée intense, fait de violents efforts pour respirer. Une auscultation rapide nous permet d'entendre une inspiration et une expiration rudes, pressées, et des râles sous-crépitaux fins dans l'étendue des deux poumons.

L'entourage nous dit que la malade est sujette à des crises semblables, assez rares d'ailleurs. La dernière remonte à plus d'un mois. D'ordinaire la crise disparaît par l'injection d'un centigramme de morphine, mais l'injection est toujours suivie d'un état nauséux assez marqué.

Nous faisons une injection de 1 cc. du complexe papavérine-pantopon-atrinal. L'effet est presque instantané. Au bout d'un quart d'heure la malade s'endort d'un sommeil profond.

6 Août : Nous prescrivons à la malade, qui a passé une nuit excellente, la médication opium-atropine, sous la forme d'un comprimé de pantopon-papavérine-atrinal à prendre tous les jours pendant 10 jours consécutifs, suivis de 10 jours à l'iodure de potassium. Repos de deux ou trois jours et reprise de la médication dans le même ordre. La malade, que nous avons revue le 26 septembre, n'a pas eu de crises depuis le début du traitement.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Docteur DENIS. Hospice Pellegrin)

Pelvipéritonite tuberculeuse

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Femme de 45 ans faisant, à différentes reprises, des poussées douloureuses de pelvipéritonite probablement bacillaire. Souffrance très vive ne permettant même pas le contact des draps avec l'abdomen : amaigrissement notable après chaque crise.

En juillet 1921, à l'occasion d'une poussée douloureuse, on injecte 1 cc. de pantopon-papavérine-atrinal. Sommeil, pas de douleur dans la nuit. Le lendemain, pas de piqure : douleur, insomnie. On injecte alors le médicament à raison de 1 cc. par jour pendant trois jours. Sédation complète de la douleur. On cesse complètement la médication : la douleur ne se reproduit plus.

Pas de nausées, pas de constipation. Après chaque injection, la sédation de la douleur survenait au bout de 10 minutes en moyenne.

OBSERVATION IX

(Service de M. le Docteur DENIS. Hospice Pellegrin)

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Femme de 50 ans, souffrant de coliques très violentes, avec douleurs vives s'irradiant dans tout l'abdomen. Etat lipothymique. Pas de vomissements.

L'administration de sirop de morphine ne donne pas de résultat ; on donne des pilules d'opium sans plus de succès. Une injection de morphine fait cesser les douleurs, mais elle est suivie d'un abattement qui dure plusieurs heures, et les douleurs reparaissent le lendemain. On administre alors deux comprimés de pantopon-papavérine-atrinal à l'intervalle de vingt minutes. La douleur disparaît un quart d'heure après l'ingestion du deuxième comprimé. La malade s'endort. A son réveil elle n'a plus présenté de phénomènes douloureux.

OBSERVATION X

(Due à l'obligeance de M. le Docteur NAUDON,
Médecin de la Marine)

Sur un cas de colique néphrétique avec syndrome de substruction intestinale

M. C..., agriculteur, 45 ans, nous fait appeler d'urgence dans la soirée du 25 Août 1922. Il se plaint de violentes douleurs siégeant dans la fosse iliaque gauche. Rien à retenir dans les antécédents héréditaires ou personnels du malade. Le malade paraît être un homme vigoureux, ayant assez d'embonpoint, le teint coloré. L'aspect est celui d'un pléthorique. Le malade n'est pas un migraineux ; il n'a jamais remarqué de sable urinaire dans ses urines. Aucune trace de hernie.

A notre arrivée, le malade est couché en chien de fusil. Il porte ses mains au niveau de sa fosse iliaque gauche et pousse continuellement des gémissements. Le visage est rouge et couvert de sueurs. Pas de modifications du pouls, pas de température.

Le malade étant allé à la selle a ressenti brusquement une douleur au niveau de son ventre ; il nous dit avoir eu la sensation de quelque chose qui se rompait à l'intérieur de l'abdomen. Cet accident a interrompu la défécation.

Le ventre n'est pas ballonné et n'est pas douloureux dans son ensemble ; aucuns points douloureux rénaux. Seule la fosse iliaque gauche est le siège d'une douleur exquise, exacerbée par la palpation, sans hyperesthésie cependant. On ne trouve à ce niveau ni gonflement ni œdème d'aucune sorte. La percussion ne montre rien d'anormal. On ne note aucune irradiation ni dans la verge ni dans les testicules.

Rien d'anormal au toucher rectal.

Nous prescrivons deux comprimés de spasmalgine et des compresses chaudes en permanence sur sa fosse iliaque gauche. Diète absolue.

Le lendemain matin nous retrouvons le malade complètement reposé par une nuit très calme. Cependant vers le matin les douleurs se sont réveillées. On avait d'ailleurs négligé de continuer à mettre des compresses chaudes sur la fosse iliaque.

Le malade n'est pas allé à la selle et n'a eu aucun gaz. Nous prescrivons deux comprimés de spasmalgine à prendre un le matin et un le soir. Compresses chaudes à demeure comme précédemment. Un grand lavement huileux, de un litre d'huile d'olive, est administré.

Nous revoyons le malade le soir ; il a passé une journée assez calme, mais n'est toujours pas allé à la selle et n'a eu aucun gaz. Le ventre n'étant pas ballonné, le malade n'ayant pas de nausées et comme nous ne notons aucune modification du pouls et de la température, nous décidons, après quelque hésitation, d'attendre au lendemain avant d'appeler un chirurgien. A noter que dans cette journée les urines ont été peu abondantes.

Nous prescrivons un nouveau lavement, des compresses chaudes, et la diète absolue.

Le lendemain, le malade a rendu par l'anus des gaz en grande quantité. Il a été à la selle et parmi les matières nous remarquons une petite masse d'aspect gélatineux. Le malade a aussi uriné abondamment, et rendu avec l'urine une grande quantité de sable rouge brique, avec un petit calcul de la grosseur d'un pois.

Depuis ce moment, la guérison a suivi son cours sans aucun incident.

OBSERVATION XI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur MASURE,
Médecin de la Marine)

Crises douloureuses d'entérocolite spasmodique chez un vieux dysentérique

Il s'agit d'un homme de 42 ans qui a contracté, plusieurs années auparavant, la dysenterie amibienne aux colonies. La maladie est, d'une façon générale, tenue en respect par un régime approprié extrêmement sévère. On note cependant des crises douloureuses assez fréquentes d'entérocolite spasmodique survenant à la suite de fatigues et surtout de refroidissements.

Le 25 Août 1922, en mer, crise douloureuse à la suite d'un refroidissement. Abdomen douloureux à la palpation, surtout dans la fosse iliaque gauche. Selles fréquentes, abondantes, liquides, avec épreintes et ténésme rectal. Administration de pilules d'opium pour faire cesser les phénomènes douloureux et spasmodiques. Pas de résultats. Administration de deux comprimés de papavérine-pantopon-atrinal le 26 Août au matin ; sédation notable. Un autre comprimé le soir. Nuit calme ; disparition de la douleur et du ténésme. Le 27 Août persistance des résultats obtenus : un autre comprimé est administré cependant pour empêcher le retour des troubles. Le malade est à ce moment débarqué pour lui permettre de suivre à terre un traitement étiologique.

OBSERVATION XII

(Personnelle)

Crises gastriques

Louis D..., 52 ans.

Le malade est un vieil hyperchlorhydrique, qu'un régime approprié maintient dans un état relativement bon. Cependant, le 10 Août 1922, après une période de travail intensif, il présente des douleurs gastriques extrêmement violentes,

avec localisation maxima au niveau du creux épigastrique. Phénomènes lipothymiques. Pas de vomissements.

Après une demi-heure de souffrance, le malade prend un comprimé de pantopon-papavérine-atrinal. Diminution légère de la douleur. Un quart d'heure après, ingestion d'un deuxième comprimé. Au bout de cinq minutes, c'est-à-dire vingt minutes après l'ingestion du premier comprimé, la douleur disparaît, et le malade s'endort.

Le lendemain, pas de réapparition de la douleur. Le malade est mis à un régime approprié.

OBSERVATION XIII

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Jean NAUDON,
Médecin de la Marine)

Crises gastriques

M^{lle} C..., depuis longtemps souffre de crises gastriques très douloureuses, survenant sans raison apparente tous les deux mois environ. Chaque crise dure environ 48 heures et les phénomènes douloureux augmentent de violence jusqu'à un maximum, puis diminuent. Rien n'est arrivé à calmer ces crises : aspirine, bicarbonate de soude, opium, boissons chaudes ou froides ont été successivement employés sans aucun succès.

4 Novembre 1922 : la malade sent sa crise survenir vers midi. Nous la voyons à une heure et lui prescrivons un comprimé de spasmalgine. Une heure après la malade nous déclare que les phénomènes douloureux ont subi une diminution très nette (alors qu'auparavant les phénomènes douloureux allaient croissant). La douleur est supportable. Le soir la douleur a disparu et la malade s'alimente comme d'habitude.

Dans la nuit la crise réapparaît : la malade prend un second comprimé de spasmalgine. La douleur est rapidement atténuée, puis disparaît complètement.

6 Novembre 1922 : pas de douleur depuis la sédation obtenue le 4 Novembre.

OBSERVATION XIV

(Personnelle)

Crises gastriques

Docteur U..., 27 ans.

Le 9 Octobre : crise douloureuse dans la soirée. Maximum de la douleur au creux épigastrique. Pas de vomissements. Pas de crises antérieures. La crise actuelle semble en relation avec une période de travail intense fourni dans les jours qui précèdent.

Hérédité arthritique très chargée. Une crise d'urticaire en 1915. Dermographisme léger, mais lent dans son apparition. Le *réflexe oculo-cardiaque* est fortement positif : pouls normal : 61 pulsations à la minute; après une minute de compression oculaire : 48.

Le malade absorbe deux comprimés de papavérine-pantopon-atrinal simultanément. Dix minutes après la douleur a totalement disparu.

10 Octobre : la douleur reparait plus légère. Absorption d'un comprimé du médicament. Sédation rapide de la douleur.

14 Octobre : Régime lacto-végétarien. Les crises ne se sont pas reproduites.

OBSERVATION XV

Coliques hépatiques.

R.T..., 35 ans, menuisier.

Le malade est sujet depuis quelques années à de la lithiase hépatique : ictère, décoloration des matières fécales, douleurs vives au niveau du foie s'irradient surtout dans l'épaule droite. Les crises sont rares et la dernière remonte à trois mois.

28 août : Crise douloureuse avec douleurs vives au niveau de l'hypoconde droit, s'irradient vers l'épaule droite. ictère : vomissements, décoloration des fèces.

Traitement : Médication opium-atropine, à la dose de 1 cc. de pantopon-papavérine-atrinal en injection intra-musculaire. Sédation de la douleur 10 minutes environ après l'injection. Cessation des vomissements. Sommeil calme.

Pas de céphalée ni d'état nauséux consécutif à la médication. Disparition rapide de l'ictère. Le lendemain, appétit normal.

OBSERVATION XVI

(Due à l'obligeance de M. le Docteur J. GAY,
Médecin de la Marine)

Crises dysménorrhéiques chez une vagotonique

Mlle Jeanne B..., 24 ans.

Présente depuis l'âge de 12 ans des règles douloureuses, abondantes, l'obligeant parfois à garder le lit les deux premiers jours. A ce moment douleurs vives avec paroxysmes siégeant au maximum dans la région hypogastrique, migraines pénibles, sommeil agité avec cauchemars; sensation de fatigue au réveil.

Comme antécédents héréditaires, à signaler un grand-père atteint de rhumatisme goutteux.

Mai 1922 : La malade a un appareil génital normal; pas de vices de conformation pouvant expliquer les crises dysménorrhéiques. L'état général est médiocre : anémie en relation avec l'abondance des règles.

Migraines fréquentes. Dermographisme très net. *Réflexe oculo-cardiaque positif*: pouls normal : 65; après une minute de compression oculaire : 47.

TRAITEMENT : la médication opiacée ne donne que des résultats imparfaits, et produit un état nauséux et une constipation opiniâtre.

Nous conseillons à la malade la médication opium-atropine: un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal à prendre matin et soir pendant la durée des règles.

Sédation de la douleur dès le premier jour; sommeil calme; pas d'anorexie, pas de nausées, pas de constipation.

Depuis mai, la médication a été suivie régulièrement, dans les mêmes conditions. Persistance des résultats mentionnés.

OBSERVATIONS XVII-XVIII

(Dues à l'obligeance de M. le Docteur FICHEZ,
Médecin de la Marine)

Mal de mer

Mlle Renée L..., faisant fréquemment le voyage Bordeaux-Casablanca, souffre du mal de mer, avec céphalée, vomissements, à chaque voyage. Sur nos indications, elle prend au moment du départ, à dix minutes d'intervalle, deux comprimés de spasmalgine. Puis, chaque matin, une demi-heure avant de monter sur le pont, deux comprimés. Le voyage s'est effectué sans incident.

Un mois plus tard, même voyage dans les mêmes conditions. Aucun malaise.

— Mme L. C..., faisant le voyage Bordeaux-Buenos-Ayres, souffre du mal de mer, avec vomissements extrêmement violents. Sur nos indications, elle prend au départ de Bordeaux un comprimé de pantopon-papavérine-atrinal. Dans le golfe de Gascogne, un second comprimé. A la hauteur de Lisbonne, la mer étant assez agitée, un état nauséeux se manifeste : absorption d'un troisième comprimé. Le malaise s'atténue. Nous conseillons l'absorption chaque matin de deux comprimés de spasmalgie, une demi-heure avant de monter sur le pont. Le voyage se termine ainsi dans d'excellentes conditions.

OBSERVATIONS XIX-XX

(Personnelles)

Henri C..., 22 ans, très sujet au mal de mer, n'a jamais embarqué sans souffrir d'un état nauséeux. Le 10 *septembre*, nous lui faisons absorber deux comprimés de papavérine-pantopon-atrinal. Sortie en mer de quatre heures. Au début, léger état nauséeux qui disparaît par l'absorption d'un troisième comprimé. L'état nauséeux, cependant très atténué, par sa réapparition une demi-heure avant de rentrer au port. Cet état nauséeux disparaît aussitôt que le malade a débarqué.

Le 12 *septembre* : sortie en mer de 3 heures après absorption de deux comprimés de spasmalgine. Pas de nausées. A noter toutefois que la mer était très calme.

— Mlle Louise V..., 17 ans, sort en mer pour la première fois. Au bout d'une demi-heure, léger état nauséux qui disparaît par l'absorption d'un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal (12 *septembre*).

— Mlle Andrée M..., 21 ans, sort en mer le 23 *septembre*. Mer agitée, houleuse. Léger état nauséux. Absorption préventive d'un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal. Aucun malaise.

II. — L'association papavérine-pantopon-atropine dans les états nerveux.

OBSERVATION XXII

(Les observations xxii-xxvii ont été prises dans le service
de M. le Professeur ABADIE)

Syndrôme Parkinsonnien post-encéphalitique

A. L..., 36 ans, teinturière.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Début en *décembre* 1919 par une céphalée violente, avec soif vive, et diminution de l'appétit. Pas de sensation de fièvre; pas de vomissements. Dès ce moment, la malade surprend son entourage par la bizarrerie de son attitude : elle est à peu près totalement indifférente à ce qui se passe autour d'elle, l'intelligence est moins vive; il y a des périodes d'amnésie. La parole est lente. Diminution très notable de l'acuité visuelle.

En *mars* 1920, la malade entre à l'hôpital de Libourne. Elle présente à ce moment une maladresse notable, un tremblement de tout le corps. Par instants, petites secousses menues, rapides, du front, des joues, du menton. Céphalée persistante. La malade est soumise à un régime de suralimentation qui améliore son état : quand elle sort de l'hôpital en *mai* 1920, la céphalée a disparu, le tremblement a diminué, l'acuité visuelle est meilleure, l'état mental est bon.

Malgré un léger tremblement des mains et l'affaiblissement de sa vue, la malade peut reprendre à Bordeaux son métier de teinturière. Mais, un mois après sa sortie de l'hôpital de Libourne, c'est-à-dire en *juin* 1920, elle est prise de vertiges, d'éblouissements. Cependant ces troubles ne l'inquiètent pas outre mesure, car elle ne consulte pas.

Au mois d'avril 1921, son œil gauche se dévie en dehors. La malade a de la diplopie quand elle regarde un peu à gauche. M. le Professeur Lagrange, consulté, ne lui trouve aucune lésion organique du fond d'œil, et lui conseille de remonter son état général. Elle entre dans le service de M. le Professeur Abadie le 12 octobre 1921.

EXAMEN DE LA MALADE A SON ENTRÉE A L'HÔPITAL : La céphalée est fréquente, l'appétit médiocre, l'acuité visuelle diminuée. La malade a des vertiges quand elle veut travailler la tête baissée.

Examen du sang et du liquide céphalo-rachidien : résultats négatifs.

Appareil cardio-vasculaire : normal. La tension artérielle mesurée au Pachon donne 13 et 9. Le pouls est à 70, régulier, bien frappé.

Légère paresse intellectuelle.

Un très léger tremblement agite les membres supérieurs. Rien de semblable aux membres inférieurs.

Fourmillements dans les membres inférieurs, avec la sensation que les pieds sont morts. La palpation des jambes et des pieds est douloureuse; l'extension complète spontanée des pieds et des orteils est pénible. Quand la malade est restée longtemps dans la même position, elle est prise de secousses brusques et douloureuses dans les membres inférieurs.

La force musculaire est diminuée. La marche est lente : elle a lieu tout d'une pièce; cependant elle est relativement facile.

Les réflexes tendineux sont exagérés.

TRAITEMENT : on essaie prudemment le traitement par le complexe papavérine-pantopon-éther sull atropine, à raison d'une ampoule de 1 cc., en injection sous-cutanée, à jours passés. Dès le début, la malade accuse elle-même une sensation de bien-être très notable. Au bout de dix injections, l'amélioration est évidente : le tremblement des membres supérieurs est diminué.

La médication est poursuivie d'une façon plus intensive, à raison de 1 cc. chaque matin. A la dixième injection de cette deuxième série, l'état de la malade est le suivant : le tremblement est devenu très léger et n'apparaît plus qu'à des intervalles de temps assez espacés. La malade est plus souple. Elle est moins indifférente à ce qui se passe autour d'elle.

OBSERVATION .XXIII

Syndrôme parkinsonnien post-encéphalitique

R. C..., 26 ans, marin.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Début très lent et insidieux en mai 1918, alors que le malade était embarqué à bord du cuirassé « Provence » : sensation de fatigue au moindre effort, continuelle envie de dormir, crises de céphalalgie intermittente. Le malade remarque dès ce moment qu'il traîne la jambe droite, et qu'il se manifeste un tremblement dans cette jambe quand il est assis.

Dans les mois qui suivent, le malade constate une augmentation insensible, mais progressive, des symptômes. La jambe droite devient plus lourde et le bras droit se prend : il manque de force et est agité de tremblement au repos. Dès les premiers mois de l'année 1920, la jambe droite devient mala-droite à son tour. Le visage prend son aspect figé caractéristique, surtout à droite.

EXAMEN DU MALADE A SON ENTRÉE A L'HÔPITAL : Le malade présente un aspect figé caractéristique; la face est immobile, un peu plus à droite qu'à gauche. La parole est faible, un peu difficile.

Les quatre membres sont agités d'un tremblement de faible amplitude. Ce tremblement, arrêté dans les mouvements volontaires étendus, ne l'est pas dans les mouvements volontaires limités. Les gestes sont lents. Pour marcher, le malade est obligé de se servir d'une canne. Attitude penchée en avant dans la marche : le malade fait une série de petits pas précipités, comme s'il courait après son centre de gravité, puis il s'arrête et repart ensuite. La rétropulsion spontanée est peu marquée.

Pas de signe de Romberg.

Tremblement fibrillaire de la langue.

Motilité volontaire et passive conservée. Réflexes tendineux normaux aux membres supérieurs; réflexes tendineux conservés, mais vifs, aux membres inférieurs, surtout à droite. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Pas de modifications de la sensibilité sous toutes ses formes.

Appareil oculaire; pupilles égales, régulières, réagissant bien à la lumière et à l'accommodation. Légère parésie du droit interne du côté gauche. Fond d'œil normal des deux côtés. Pas de diminution de l'acuité visuelle.

Appareil cardio-vasculaire : pouls 71. Pression artérielle à l'oscillomètre de Pachon : $Mx = 14$, $Mn = 6,5$, I.O. = $1/2$.

Appareil digestif : pas de troubles gastriques. L'appétit est conservé. A noter cependant une lenteur appréciable de la déglutition.

Appareil pulmonaire normal.

Appareil génital : frigidité.

Examen du liquide céphalo-rachidien : liquide clair, de tension normale, de composition normale.

Wassermann négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

TRAITEMENT : les différents traitements essayés tour à tour n'ayant pas donné de résultats appréciables, le traitement par l'association opium-atropine est tenté.

20 mai 1922 : un comprimé de spasalgine est donné tous les matins pendant quinze jours. L'examen du malade pratiqué le quinzième jour nous permet de constater une amélioration sensible : le tremblement et la raideur ont diminué; la marche semble plus sûre et plus souple. La tolérance ayant été parfaite, la médication est continuée dans les mêmes conditions.

15 juin 1922 : la rigidité musculaire persiste, mais légère. Le malade accuse lui-même après l'ingestion du médicament une grande sensation de bien-être.

10 juillet 1922 : à cette date, l'amélioration s'est maintenue, avec la même dose du médicament. Pas de troubles secondaires à l'administration de l'atropine; pas de troubles gastro-intestinaux. Le faciès est peu figé, la parole plus faible. Une légère rigidité musculaire persiste. Le tremblement n'est plus continu.

Les nuits sont très calmes.

A ce moment, le malade quitte l'hôpital; il nous demande lui-même à continuer le traitement, que nous lui prescrivons dans les mêmes conditions que précédemment.

OBSERVATION XXIV

Syndrôme parkinsonnien consécutif à une encéphalite léthargique survenue en 1920

Jacques G..., 23 ans, cordonnier.

Entré à l'hôpital pour raideur des membres et faiblesse musculaire survenue à la suite d'une encéphalite léthargique dont il a été atteint pendant un séjour à Constantinople en février 1920, et dont la période de sommeil a duré 15 jours. A la suite de la période de sommeil, le malade est resté deux semaines sans pouvoir parler, et trois mois à peu près incapable de mouvement. Diplopie.

Antécédents personnels : rougeole à 9 ans; trois accès de paludisme depuis son retour en France.

Antécédents héréditaires et collatéraux: père et mère vivants tous deux, et en bonne santé. Ils sont âgés respectivement de 52 ans et 44 ans. Une sœur et sept frères tous en bonne santé.

EXAMEN DU MALADE (juin 1922) : Le malade se plaint d'une céphalée continuelle, avec sensation d'éclatement, bouffées de chaleur au niveau du front et des oreilles et sifflements dans les oreilles.

Il est pris par moments, dans la station debout et parfois dans la station couchée, à l'occasion d'un mouvement de tête, d'un étourdissement avec brouillard devant les yeux et perte de la vision distincte pendant une ou deux minutes, sans perte de l'équilibre. La diplopie a persisté en s'atténuant; le malade la fait disparaître en fixant très attentivement les objets qu'il regarde. Il se plaint encore de diminution de forces et de tremblements des membres inférieurs qui apparaissent lorsque le malade se tient debout depuis un instant. Le malade se fatigue très rapidement : une assez longue marche serait impossible (10 kilomètres). Il lui est également impossible de se tenir longtemps assis sur son séant : le tronc au bout de quelques minutes est invinciblement entraîné par des poids en arrière ou de côté. Le malade ne pourrait y résister.

Enfin il y a des nausées parfois tenaces, survenant à n'importe quel moment de la journée et provoquant des vomissements.

Examen somatique: le malade présente un aspect figé. Dans la station debout il se tient les bras soudés au corps, les épaules tombantes. Il répond lentement aux questions posées, d'une voix monotone; il a le faciès figé pendant qu'il parle ou qu'il écoute.

Ses mouvements sont lents, mais faibles.

Strabisme interne de l'œil gauche. Les pupilles sont égales et réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Dans l'occlusion forcée des paupières, celles-ci présentent des tremblements rapides.

De même, à l'occasion des petits mouvements des yeux et des lèvres, les joues du malade sont animées de petites secousses fibrillaires. La langue également, lorsque la malade la tire hors de la bouche.

La force musculaire des membres supérieurs et inférieurs est nettement diminuée, bien que les masses musculaires aient conservé un développement normal.

Les réflexes sont normaux aux membres supérieurs, sauf les réflexes tendineux et ostéo-périostés de l'avant-bras gauche, qui sont fortement diminués.

Membres inférieurs : les réflexes rotuliens sont vifs des deux côtés. Réflexes achilléens normaux. Réflexes cutanés normaux. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Pas de Babinski.

Les réflexes abdominaux et crémastériens sont normaux.

Sensibilité normale.

Appareil respiratoire : normal.

Cœur : premier bruit très prolongé légèrement râpeux.

Appareil génito-urinaire normal.

Appareil digestif : l'appétit est conservé. A signaler seulement les nausées et les vomissements, déjà notés précédemment, et qui, survenant à n'importe quel moment de la journée, ne semblent avoir aucun rapport avec l'alimentation ni l'intégrité du chimisme gastrique.

TRAITEMENT : Le malade est soumis à un traitement radiothérapique à long terme, à raison d'une séance de radiothérapie tous les huit jours. Pour donner au malade un soulagement immédiat, on lui administre le complexe pantopon-papavérine-atrinal, à raison de deux comprimés par jour, un le matin et un le soir. La sensation de bien-être est manifeste dès le premier jour. Au bout d'une semaine de la médication opium-atropine, la céphalée est moins vive, les étourdisse-

ments moins fréquents; le tremblement des membres inférieurs apparaît moins promptement dans la station debout.

Le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions pendant trois semaines. A ce moment l'amélioration se manifeste de la façon suivante : les vomissements, survenant à n'importe quel moment de la journée, ont presque totalement disparu; le malade est plus souple; il est plus dispos par suite de l'atténuation de la céphalée, liée manifestement à l'ingestion du médicament. Cependant un tremblement léger agite toujours les membres inférieurs après un moment de station debout. Mais surtout la sensation de bien-être qu'accuse le malade est caractéristique.

Octobre 1922 : Le malade continue à suivre le traitement radiothérapique. On ne le soumettra désormais à la médication opium-atropine que lorsqu'il y aura exagération du tremblement ou de la céphalée. Chaque fois, une sédation complète et une sensation de bien-être suivra l'absorption du complexe pantopon-papavérine-atrinal. La dose sera toujours la même : deux comprimés suffiront toujours à amener le résultat désiré. Il n'y aura donc aucun symptôme d'accoutumance. Il n'y aura pas non plus de troubles gastro-intestinaux consécutifs à la médication.

OBSERVATION XXV

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION :

Syndrôme parkinsonnien post-encéphalitique

Georges B..., 23 ans, bûcheron.

Vient à l'hôpital parce qu'il a sans cesse la sensation d'avoir la tête vide et parce que tout son côté gauche est lourd et agité par un tremblement.

Antécédents héréditaires et collatéraux : père vivant bien portant; 3 sœurs bien portantes.

Antécédents personnels : Congestion pulmonaire à l'âge de 8 ans. A la même époque, fracture de l'humérus gauche.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Le 20 janvier 1920, tandis qu'il faisait son service militaire et qu'il était en permission chez lui, au cours de la nuit il lui fut impossible de dormir; il était énervé et ne pouvait rester au lit. Les deux jours suivants il

lui était absolument impossible de rester en place. Il avait un mal à la tête assez vif qui dura six mois. Pas de fièvre, pas de vomissements. Ni constipation, ni diarrhée.

Quelques jours après apparition d'une diplopie qui dura deux jours et était plus accusée le soir. Le malade éprouvait de plus une grande lassitude et demeurait couché. Il n'a jamais remarqué aucune déviation des yeux.

Le malade retourne au régiment et, bien que fatigué, reprend son service.

Quinze jours après environ, il constata le matin, en se réveillant, qu'il avait la figure déviée vers la gauche et qu'il ne pouvait plus siffler.

Février 1920 : Le malade est hospitalisé pendant quinze jours pour paralysie faciale gauche. Il ne suit aucun traitement : cependant la paralysie régresse lentement. A ce moment deux Wassermann négatifs dans le sang.

Le malade éprouvait toujours une grande lassitude et ne se sentait bien que couché. Insensiblement il se sent gêné pour marcher. Il remarque en outre que son bras gauche ne se balance plus comme le droit, et, au cours de la marche il lui semble très lourd.

Novembre 1920 : Hospitalisé avec le diagnostic « Maladie du Sommeil ». Il demeure quatre mois à l'hôpital. C'est là que pour la première fois il s'aperçut qu'il tremblait. Le tremblement aurait débuté dans la jambe gauche, et aurait ensuite gagné le bras du même côté. Depuis le premier jour, le malade a la sensation d'avoir la tête vide.

Réformé n° 1 en *mars 1921*.

Depuis, le malade est incapable de travailler, parce qu'il ne se sent bien que couché, et parce qu'il est toujours obligé de regarder du côté malade, les yeux se fixant toujours de ce côté.

Le malade n'a jamais ressenti aucune douleur, et il y a conservation d'un bon état général.

Entre à l'hôpital le 11 *avril 1922*.

EXAMEN DU MALADE A SON ENTRÉE : Le malade est figé : faciès immobile et inexpressif; il demeure au lit la majeure partie du temps. Bon aspect général : a une excellente musculature et un léger embonpoint.

Tête : faciès figé.

Front : le malade peut sans difficulté mouvoir son front, qui alors se ride normalement.

Yeux : fente palpébrale peu ouverte; pas de secousses ni

de tremblement des paupières; pas de nystagmus. Aucun trouble des pupilles ni de la vue. Sens de l'audition et de l'olfaction normaux.

Bouche : la commissure droite est légèrement attirée à droite. Secousses fibrillaires de la langue. Le malade parle sans difficulté, mais d'une voix monotone.

Cou : une certaine résistance dans les mouvements passifs.

Membre supérieur : au repos, pas de tremblement, pas de secousses. Mouvements volontaires et passifs possibles.

Bras étendu dans la position du serment : à droite léger tremblement de doigts; à gauche instabilité marquée des doigts; tremblement petit, rapide, de la main et de l'avant-bras.

Réflexes intacts, vifs à gauche.

Sensibilité non modifiée.

Membres inférieurs : à gauche, secousses cloniques qui agitent sans cesse toute la masse quadricipitale. Le pied est relevé brusquement par des secousses irrégulières qui se produisent 10 à 12 fois par minute.

Réflexes tendineux vifs et amples à gauche, peu marqués à droite. Signe de Babinski.

Réflexe crémasterien normal.

Aucune modification de la sensibilité.

Le malade marche comme un hémiplegique gauche, mais traîne la pointe du pied sur le sol au lieu de faucher.

TRAITEMENT : Le traitement radiothérapique est appliqué à raison d'une séance par semaine. L'amélioration se traduit par une plus grande mobilité du facies. De plus, le malade se sent mieux et se trouve moins raide.

La médication opium-atropine est, en outre, appliquée au malade comme adjuvant du traitement radiothérapique, chaque fois qu'il se manifeste chez le malade une exagération des symptômes pathologiques, particulièrement du tremblement. Le résultat obtenu est toujours le même et suit immédiatement l'absorption de la médication : disparition du tremblement ou atténuation considérable ; sensation de bien-être. Le traitement a été suivi jusqu'au mois d'octobre : la même dose (deux comprimés du complexe pantopon-papavérine-atrinal), amenant toujours la sédation recherchée. Pas de troubles gastro-intestinaux.

OBSERVATION XXVI

Syndrôme Parkinsonnien post-encéphalitique

Simon M..., 26 ans, cultivateur.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Entré le 8 mai 1922. Vient à l'hôpital parce qu'il tremble, et que ce tremblement est plus accusé à gauche.

Antécédents héréditaire et collatéraux : Père mort à 56 ans d'un cancer de l'estomac. Mère vivante, bien portante ; trois frères et deux sœurs bien portants.

Antécédents personnels : Rien de particulier ; une fille bien portante.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Début en mars 1920 par une fièvre à 40° pendant trois jours. Pas de vomissements. Le principal symptôme était une grande envie de dormir. Troubles de la vue passagers. Le malade reprend son travail au bout de vingt jours.

1921 : un an après le malade commence à trembler insensiblement. Il éprouve une envie de dormir qui va en augmentant. Il fournit moins de travail et éprouve une maladresse de plus en plus grande.

EXAMEN DU MALADE A SON ENTRÉE : L'aspect est figé. Le malade se déplace tout d'une pièce. Le regard est sans expression.

Les lèvres sont agitées d'un tremblement quand le malade les ferme fortement ; secousses myocloniques qui ont une répercussion sous-orbitaire plus marquée à droite.

Yeux : pas de troubles de la musculature intrinsèque et extrinsèque. Pupilles égales réagissant bien à la lumière et à l'accommodation. Pas de nystagmus. Réflexe cornéen conservé des deux côtés. Pas de diminution de l'acuité visuelle. Pas de diplopie.

Sens de l'audition et de l'olfaction normaux.

Bouche : aucun tremblement au repos ; aucune déformation de la bouche ouverte. Mais tremblement en masse de tout l'orifice buccal. Secousses de la langue ; instabilité légère de la langue au repos ; la langue tirée, secousses transversales. Aucun trouble de la parole.

Déglutition normale : aucune modification du côté pharyngien ou laryngé.

Cou : mouvements possibles, mais présentant une certaine raideur.

Front : pas d'atrophie musculaire.

Membre supérieur : à gauche, au repos, léger tremblement de la main et de l'avant-bras : tremblement en masse, rapide, à petites oscillations. A droite, rien à signaler.

Réflexes tendineux amples.

Sensibilité non modifiée.

Membre inférieur : pas d'atrophie musculaire. Tonicité musculaire conservée. Tous les mouvements actifs et passifs sont possibles, avec une certaine raideur. Les mouvements volontaires se font avec une certaine maladresse : ils sont lents, et s'accompagnent d'un tremblement en masse. La force est diminuée à gauche.

Réflexes tendineux amples. Pas de clonus du pied et de la rotule. Pas de Babinski.

Sensibilité non modifiée.

Marche : le malade a, d'une façon générale, peu de tendance à la chute quand on exerce sur lui une pression.

Autres appareils : rien à signaler.

TRAITEMENT : Le malade est soumis au traitement radiothérapique à raison d'une séance par semaine. De plus, la médication opium-atropine est appliquée, comme adjuvant du traitement étiologique, dans les mêmes conditions que les malades précédents : chaque fois qu'il y a exagération des symptômes, on prescrit au malade deux comprimés de l'association pantopon-papavérine-atrinal, à prendre un le matin, un le soir ; ils amènent constamment une atténuation des symptômes, et une sensation de bien-être. D'avril à octobre le traitement a été poursuivi dans les mêmes conditions. Il n'y a pas eu d'accoutumance, ni de troubles gastro-intestinaux consécutifs à la médication.

OBSERVATION XXVII

Syndrome Parkinsonnien post-encéphalitique

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Fernand L..., entrée le 22 juin 1922 parce qu'il a de la faiblesse dans les bras, qu'il marche difficilement et qu'il se fatigue très vite.

Antécédents héréditaires : rien de particulier à signaler.

Antécédents personnels : réformé pour infirmité de la jambe, consécutive à une luxation de la hanche survenue dans un accident, à Paris. Marié en 1916. Pas d'enfants.

HISTOIRE DE LA MALADIE : En février-mars 1920, la maladie débute brusquement par un violent mal de tête. Les paupières sont lourdes ; le malade accuse une somnolence invincible et une grande fatigue. Pas de diplopie, pas de vomissements, pas de température. Ni diarrhée, ni constipation.

Mai 1920 : Ablation des cornets. A cette époque le malade est très déprimé. Il n'a pas de force. Cependant il continue à travailler.

Depuis août 1921, le malade a dû cesser son travail parce qu'il a de la faiblesse dans les bras et qu'il n'a plus d'idées fixes. Il marche difficilement et se fatigue très vite : une marche de 10 kilomètres serait un maximum. La parole est gênée, la voix monotone. Il y a de la lenteur dans la réponse. Il a des crises de tremblement dans tout le corps, puis ces crises sont suivies de périodes de calme relatif : pendant une huitaine de jours il n'aura pas de tremblement des mains et des doigts, pas d'engouement.

EXAMEN DU MALADE A SON ENTRÉE : le malade ne peut nous fournir aucun renseignement. Il est incapable de dire son nom. Le seul mouvement qui accuse qu'il a compris ou tout au moins entendu la question qu'on lui pose, c'est que, très rapidement, il cligne des paupières pendant un quart de minute environ. Le malade nous regarde fixement : sa figure est absolument inexpressive. Le malade reste volontiers immobile ; il est irritable, grognon. Bon aspect général.

Tête : facies figé.

Front : se ride normalement.

Yeux : pas de troubles de la musculature extrinsèque et intrinsèque. Pas de nystagmus. Pupilles égales des deux côtés et réagissant bien à la lumière et à l'accommodation. Réflexe cornéen conservé.

Sens de l'audition et de l'olfaction normaux.

Bouche : pas de déviation des commissures. Tremblement de la langue, surtout accusé quand le malade veut parler. La parole est difficile, lente, monotone. Il faut faire une très forte pression sur le malade pour le tirer de sa torpeur et en arracher quelques mots.

Aucune raideur vraie des membres et du cou. Pas de tremblement dans les périodes de calme relatif. Les mouvements sont alors correctement exécutés.

Excitation musculaire réflexe normale.

Sensibilité normale.

Réflexes tendineux normaux. Pas de clonus du pied ni de la rotule. Pas de Babinski.

La marche est possible, mais le malade conserve presque toujours l'immobilité la plus absolue.

Le malade est incapable de manger seul.

Le malade a des crises de tremblement dans tout le corps, puis ces crises, qui le fatiguent beaucoup, seront suivies d'une période de mieux relatif, d'une huitaine de jours, pendant laquelle il n'y aura pas de tremblement des mains ni des doigts, pas d'engouement, pas de sueurs.

TRAITEMENT : traitement de fond par la radiothérapie. Au moment des crises, médication opium-atropine à raison de deux comprimés de pantopon-papavérine-atrinal pris simultanément, et d'un troisième comprimé pris une demi-heure après si la sédation n'est pas complète. A chaque crise le traitement est prescrit dans ces conditions pendant quelques jours consécutifs. Les résultats sont : une atténuation des symptômes, une diminution considérable de tremblement, une grande sensation de bien-être.

La médication a été poursuivie de la même façon depuis l'entrée du malade. Au bout de cinq mois les mêmes résultats sont obtenus avec les mêmes doses du médicament. Il n'y a donc aucun symptôme d'accoutumance. Pas de troubles gastro-intestinaux consécutifs à l'absorption de l'association opium-atropine.

OBSERVATION XXVIII

(Recueillie dans le service de M. le Professeur CRUCHET)

Syndrôme Parkinsonnien consécutif à une encéphalite épidémique, à forme léthargique, survenue il y a deux ans.

L. D..., 25 ans, cuisinier.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Début insidieux en *février* 1920 par de la lassitude, des douleurs localisées dans le membre inférieur droit, et de la faiblesse du membre inférieur gauche. A partir du 3 *mars* 1920, le malade devient nerveux, irritable. Le 6 *mars* survient une diplopie qui durera 15 jours, et une somnolence légère. Le 8 *mars* 1920 abandon du travail. Le 1^{er} *mai* de la même année, amélioration de l'état général, reprise du travail jusqu'en *décembre* 1920, date à laquelle le malade, à la suite d'un refroidissement, perd la souplesse des membres et du tronc. Gêne de la marche et de la parole ; perte de la salive. Le facies se fige. Léger tremblement. Le malade mâche et avale avec difficulté : on est obligé de le faire manger. Il répond lentement aux questions qu'on lui pose.

Février 1921 : passagère amélioration durant quinze jours.

Juillet 1921 : amélioration nouvelle, moins prononcée que la précédente. Cependant, de temps en temps, le malade peut manger seul.

En *avril* 1922, le malade entre à l'hôpital.

Antécédents personnels : rien de particulier.

Antécédents héréditaires : parents bien portants, deux sœurs en bonne santé ; femme en bonne santé ; un enfant d'un an bien portant.

EXAMEN DU MALADE A SON ENTRÉE A L'HOPITAL : Le malade est dans le décubitus dorsal, dans une immobilité qui frappe. Sa physionomie est fixe, sans expression, malgré un regard et une mobilité des yeux qui paraissent normaux. Clignotement assez fréquent des paupières.

Mobilité : elle est conservée à la face : le malade plisse le front, siffle et souffle. La gêne de la mastication et de la parole persistent. La salivation est notable. Tous les mouve-

ments du cou et des membres sont possibles, mais s'exécutent avec raideur.

Colonne vertébrale : le malade peut se baisser, ramasser un objet, mais il a une grosse difficulté pour se relever. La force musculaire est diminuée. Tremblement des membres inférieurs après un moment de station debout. Pas de tremblement des membres supérieurs.

Par la répétition des mouvements, la rigidité paraît diminuée. Dans la marche, le malade a le buste penché en avant ; il traîne un peu les pieds. Pour partir il éprouve une certaine difficulté. Il peut marcher en arrière, mais le demi-tour est difficile et s'accompagne de titubation. Les mouvements délicats sont impossibles.

L'atrophie musculaire est plus marquée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Pas de troubles trophiques.

Les réflexes sont très diminués.

Sensibilités superficielle et profonde normales ; sens stéréognostique intact.

Psychisme normal ; le malade répond avec grande précision aux questions qu'on lui pose.

Autres appareils : normaux.

TRAITEMENT : le malade a été traité par des injections de cacodylate de soude, sans amélioration notable.

Le traitement radiothérapique a été tenté : huit séances de radiothérapie, à raison d'une séance tous les huit jours. Pas d'amélioration.

20 juin 1922 : Le malade est traité par la médication opium-atropine, sous forme du complexe papavérine-pantopon-atrinal, à raison d'un cc. par jour, en injection sous-cutanée.

22 juin 1922 : Une sensation de bien-être toute particulière a été immédiatement le résultat de l'administration du médicament. Le malade se sent plus souple.

24 juin 1922 : Le malade peut manger seul, ce qu'il ne faisait plus depuis longtemps. Il a plus d'adresse dans les mouvements, plus de force, particulièrement dans les bras. Le tremblement des membres inférieurs, dans la station debout, est plus tardif dans son apparition.

La médication est poursuivie, et cette amélioration persiste pendant une dizaine de jours. Puis, sans que la médication ait été interrompue, l'amélioration disparaît graduellement : le malade est de nouveau incapable de manger seul ; il éprouve

de la raideur dans les muscles des membres, particulièrement dans les membres supérieurs, et de la lassitude. En résumé

Le traitement est intensifié, mais sans résultat.

Devant cet échec, le traitement est interrompu.

le malade est revenu à son état primitif.

OBSERVATION XXIX

(Due à l'obligeance de M. le Docteur Jean NAUDON,
Médecin de la Marine)

Crises épileptoïdes durant depuis quinze jours, survenant quotidiennement, et disparaissant à la suite d'un traitement par le complexe papavérine-pantopon-atrinal.

Le samedi 28 octobre 1922, nous sommes appelés auprès d'une vieille femme de 67 ans, cultivatrice, qui présente depuis quinze jours des crises épileptoïdes. Ces crises surviennent le soir vers 9 à 10 heures et durent toute la nuit. Elles sont précédées par des fourmillements qui, apparaissant dans le pied droit, remontent tout le long de la jambe. Puis surviennent des mouvements désordonnés qui se produisent surtout dans tout l'hémicorps droit, avec spasme de la face ; la malade éprouve en même temps une sensation de constriction très pénible au niveau de son hémithorax droit.

Antécédents héréditaires : Rien de particulier.

Antécédents personnels : a eu une grossesse à l'âge de 28 ans, qui s'est terminée par un accouchement avant terme d'un fœtus mort, la malade ayant présenté des crises d'éclampsie si violentes qu'on avait été obligé de lui appliquer la camisole de force.

Depuis, la malade a eu fréquemment des crises analogues à celles qu'elle présente en ce moment, mais qui jamais n'ont été aussi continues.

EXAMEN DE LA MALADE : La malade a l'allure d'une très vieille femme quant à la physionomie. Le corps est seulement un peu amaigri.

Le cœur bat régulièrement : 80 pulsations. On entend au foyer mitral un dédoublement du deuxième bruit. Pas de

souffles aux différents foyers d'auscultation. Au niveau de la fourchette sternale on sent très nettement battre l'aorte dilatée.

Au niveau d'un point situé approximativement à la limite du flanc droit et de la région ombilicale droite, on sent une volumineuse tumeur, de la grosseur d'une orange. Cette tumeur est animée de battements synchrones au pouls ; l'expansion est nettement perçue. A l'auscultation de cette tumeur on sent un double souffle systolique et diastolique. La tumeur est assez dure ; elle est mate à la percussion. Il semble bien que nous ayons affaire à un anévrysme de l'aorte abdominale.

La langue est très saburrale, la malade n'a pas d'appétit ; constipation opiniâtre : une selle tous les quatre jours.

Urines de quantité normale. Ni sucre ni albumine.

Organes des sens normaux.

Réflexes tendineux exagérés à droite, normaux à gauche. Pas de clonus du pied ni de la rotule.

Psychisme : normal.

TRAITEMENT : une solution polybromurée et une purgation à l'huile de ricin n'ont pas calmé les crises. Nous prescrivons :

- a) Alimentation avec lait écrémé, bouillon de légumes ;
- b) Lavement évacuateur et laxatif léger chaque soir ;
- c) Solution avec iodure de potassium (50 centigrammes *pro-die*) et benzoate de soude ;
- d) Spasmalgine : un comprimé à prendre à 9 heures ; si la sédation de la crise n'est pas obtenue, nous conseillons d'en faire prendre une seconde une heure après.

1^{er} novembre 1922 : Depuis la prescription de ce traitement, la malade n'a pas eu une seule crise ; elle a observé encore quelques fourmillements au niveau de son pied droit, mais jamais ces fourmillements n'ont remonté le long de son membre inférieur droit comme précédemment. Elle n'a pris qu'un seul comprimé chaque soir, sauf dans la nuit du 28 au 29 octobre où elle en a pris deux.

La malade semble moins affaissée et répond avec bonne humeur à nos questions ; la première nuit elle nous dit avoir goûté un repos qu'elle ne connaissait plus depuis longtemps ; elle s'est « éveillée dans la même position dans laquelle elle s'était endormie ».

La malade a eu une selle le 30 octobre. La langue est redevenue normale.

5 novembre 1922 : L'amélioration a persisté ; les crises n'ont pas reparu.

OBSERVATION XXX

(Recueillie dans le service de M. le Professeur ABADIE)

Syndrôme psychasthénique dans un cas de maladie de Reklinghausen

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : D. B..., 43 ans, caissier.

Entré à l'hôpital parce qu'il est incapable de faire le moindre travail, dans l'impossibilité où il est de trouver les mots propres à la traduction de sa pensée.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Le 14 mai 1922, au matin, alors qu'il vaquait chez lui à ses occupations, il s'est senti subitement indisposé, a eu le temps de se coucher, puis a perdu connaissance pendant 5 à 6 heures. Il revient à lui au bout de ce temps, mais il ne peut s'exprimer qu'avec de grandes difficultés, et prononce des mots qui ne traduisent pas l'idée qu'il veut exprimer. Il entend ce qu'on dit autour de lui, mais ne comprend pas toujours.

Antécédents personnels : paralysie infantile à l'âge de 18 mois. L'atrophie musculaire consécutive reste localisée à l'épaule et au bras droits. A 20 ans, anémie et crise de dépression. Depuis, deux ou trois crises d'embarras gastrique. Réformé à cause de l'atrophie du membre supérieur droit.

Antécédents héréditaires et collatéraux : père mort à 66 ans, neurasthénique (?). Mère morte à l'âge de 40 ans, de tuberculose pulmonaire. Frère mort à 34 ans, de pleurésie. Une sœur de santé délicate, présentant du nervosisme se traduisant par de l'instabilité du caractère et de l'irritabilité d'humeur.

Etat actuel : Inspection : sujet petit (1 m. 53), bien musclé ; tête grosse par rapport au corps. Lorsque le malade est couché, ce qui frappe surtout, c'est une atrophie très marquée de l'humérus droit. L'atrophie est moins marquée à l'avant-bras, et la main s'est développée normalement. Le malade étant debout, l'épaule droite est un peu plus haute que la gauche, et le bras droit pend, inerte, le long du corps. Il est plus court que le bras gauche.

Sur tout le corps, nodules disposés irrégulièrement, de dimensions différentes, faisant plus ou moins saillie ; plaques pigmentées brunâtres de dimensions variables. Le malade par lui-même est très pigmenté. A la palpation, les nodules sont de consistance inégale, avec des parties indurées et des parties molles. Les nodules sont à contours nets, limités. Ils sont adhérents à la peau, mais non adhérents au plan profond.

Tête : tempes très découvertes, sinuosités des temporales. Aucune déformation crânienne. Front haut, avec petites nodosités sous-cutanées, multiples ; au niveau des bosses frontales, hyperpigmentation. Le front se plisse normalement.

Yeux : aucun trouble de la musculature extrinsèque et intrinsèque. Pas de nystagmus. Pupilles égales des deux côtés, réagissant bien à la lumière et à l'accommodation. Réflexe cornéen conservé.

Sens de l'audition et de l'olfaction : normaux.

Bouche : la commissure droite est légèrement déjetée en dehors. La bouche ouverte, cette déviation s'accroît. Le malade peut souffler, siffler.

Langue : au repos, pas de tremblement. La langue tirée, la pointe est déviée à droite ; légère instabilité augmentant avec la fatigue.

Aucune modification du côté de la muqueuse buccale. Voûte palatine ogivale, mauvaise denture. Luette longue, flasque, pendante, sans déviation. Amygdales normales. Abolition du réflexe pharyngien.

Cou : rien de spécial. Le signe du paucier est absent : pas d'atrophie musculaire. Développement normal du corps thyroïde.

Thorax : l'hémi-thorax droit est moins développé que l'hémi-thorax gauche.

Membre supérieur : à gauche, force musculaire intacte. A droite, force musculaire abolie, pour les muscles du bras et de l'épaule. Sensibilité intacte des deux côtés. Réflexes tendineux : réflexe olécrânien exagéré à gauche, aboli à droite.

Membre inférieur : force musculaire intacte ; motricité et mobilité intactes. Sensibilité normale.

Réflexes tendineux : réflexes rotulien et achilléen vifs des deux côtés. Pas de Babinski. Pas de clonus du pied et de la rotule.

Appareil digestif : appétit conservé, pas de constipation.

Appareil respiratoire : normal.

Appareil cardio-vasculaire : cœur normal ; pouls petit, régulier, à 72 pulsations par minute.

Appareil génito-urinaire : frigidité.

Sphincters normaux.

Psychisme : Le malade est très déprimé. Conscient de son état, il exagère encore ses troubles intellectuels et physiques. Très frappé de sa diminution sociale, il est persuadé de l'incurabilité de son affection. Le jugement est conservé ; cependant l'interrogatoire est pénible parce que le malade se fatigue vite : au bout de très peu de temps il ne peut plus traduire sa pensée, le mot nécessaire ne lui venant pas. Grosses lacunes de la mémoire des faits anciens. Le calcul mental est impossible pour les opérations les plus simples ; le calcul écrit reste possible.

Le malade reste la plupart du temps inactif. La nuit, il ne peut dormir, ou, s'il s'assoupit, il est assailli par des cauchemars qui le réveillent en sursaut : sensation de serrement à la gorge et au creux épigastrique.

Le R. O. C. est fortement inversé : Avant la compression des globes oculaires : $P = 72$; après une minute de compression : $P = 101$.

TRAITEMENT : Pour combattre l'insomnie il est prescrit au malade, le 5 octobre 1922, un comprimé de l'association opium-papavérine-atrinal, à prendre le soir. L'insomnie est moins accentuée, mais persiste cependant une partie de la nuit.

6 octobre : deux comprimés à prendre le soir. Sommeil calme.

La médication est poursuivie dans les mêmes conditions jusqu'au 15 octobre. Le sommeil est calme, le malade reposé. A partir de cette date, le malade ne se soumet à la médication opium-atropine que par intermittences, lorsque le symptôme insomnie reparaît ou s'accroît. Le calme désiré est toujours obtenu. Simultanément, le malade est soumis, pour combattre l'asthénie à une médication par le cacodylate de soude.

OBSERVATION XXXI

(Personnelle)

Mélancolie chronique

M^{lle} J. R..., 45 ans.

La malade a des idées de culpabilité, de damnation. Elle présente des crises de mélancolie pendant lesquelles elle refuse les aliments, ne dort pas et se plaint de sensation d'étouffement et de constriction thoracique. La malade est calme, et facile à maintenir même pendant ces crises.

6 août 1922 : Pour combattre une crise de mélancolie, nous lui prescrivons un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal, à prendre le soir. Les premières heures de la nuit sont calmes, le sommeil tranquille. L'insomnie reparait cependant le lendemain matin, vers 2 heures.

7 août : Nous administrons à la malade un comprimé le matin, un autre le soir. La journée est plus calme, la nuit bonne.

8 août : Même médication ; mêmes résultats.

9 août : Nous prescrivons seulement un comprimé, à prendre à 8 heures du soir. Nuit calme.

10 août : Un comprimé à 8 heures du soir. La nuit est calme jusqu'à 4 heures le lendemain matin.

11 août : Nous remplaçons le comprimé du soir, par une injection de 1 cc. de spasmalgine. Nuit bonne.

La médication est continuée dans les mêmes conditions jusqu'au 17 août. L'état s'est maintenu satisfaisant ; l'insomnie n'a pas reparu, ni la sensation de constriction thoracique. En même temps nous prescrivons un traitement hydrothérapique, sous forme de lotions chaudes tous les soirs. Ce traitement combiné a ramené un peu plus de lucidité dans l'esprit de la malade.

III. — L'association papavérine-pantopon-atrinal dans la douleur.

OBSERVATION XXXII

(Prise dans le service de M. le Professeur ABADIE)

Cure de démorphinisation.

Le malade est un homme de 55 ans, tabétique.

L'infection syphilitique remonte à 19 ans plus tôt : le malade avait 36 ans à l'apparition de chancre induré. Malgré un traitement mercuriel suivi assez régulièrement, les premières douleurs fulgurantes apparaissent au bout de 4 ans. Elles deviennent bientôt très vives, et, pour calmer la douleur, le malade se fait une première piqûre de morphine en novembre 1909. Au début, il ne s'adonne à la morphine que d'une manière irrégulière et espacée, 1 cgr. par mois en moyenne. Puis, au bout de six mois, le malade arrive à se faire une injection tous les quinze jours, puis, assez rapidement, tous les jours. Vers 1917, le malade s'injectait une dose quotidienne de 3 cgr. de morphine. A ce moment, il cherche à réagir, réussit partiellement, mais retombe finalement dans son vice. Il entre à l'hôpital le 23 juin 1922.

TRAITEMENT : suppression radicale de la morphine. Mais des douleurs très vives apparaissent, et le malade interdit par ses cris tout repos à ses camarades de salle.

On lui administre alors quotidiennement pendant 10 jours 1 cc. de pantopon-papavérine-atrinal. Les phénomènes douloureux deviennent plus supportables. Le malade se calme.

Au bout de 10 jours, injections de plus en plus espacées. Puis cessation du traitement. A ce moment, le malade ne réclame plus de morphine. Pendant la cure, on a pu noter un amaigrissement léger, mais pas de vomissements. L'appétit s'est toujours conservé.

OBSERVATION XXXIII

(Service de M. le Docteur DENIS, Hospice Pellegrin)

Douleur au niveau d'une cicatrice opératoire

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Femme de 54 ans, opérée en 1921 pour néoplasme du sein gauche (opération de Willy-Meyer). Un traitement post-opératoire par radiothérapie est appliqué pour empêcher les récidives.

Trois mois après l'opération, des douleurs extrêmement vives apparaissent au niveau de la cicatrice opératoire. Ces douleurs résistent à l'action des calmants ordinaires, et l'on doit avoir recours à la morphine pour donner quelque repos à la malade.

Sédation complète de la douleur. Mais chaque injection est suivie d'une prostration très marquée de la malade. En outre, la dose de 1 cc. injectée tout d'abord devient bientôt insuffisante.

La médication opium-atropine est alors tentée sous forme d'une injection d'un cc. de l'association papavérine-pantopon-atrinal, quotidiennement. Sédation de la douleur dans les dix minutes qui suivent l'injection. Pas de nausées, pas de prostration. Le traitement est suivi pendant 10 jours, sans qu'il soit nécessaire d'augmenter la dose. A ce moment, la douleur est du reste beaucoup moins intense.

L'injection est alors remplacée par l'ingestion, le soir, d'un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal. Sommeil calme. Au bout d'une semaine, tout traitement est suspendu : la douleur ne reparait que d'une façon intermittente. Elle est alors très supportable.

OBSERVATION XXXIV

(Service de M. le Docteur DENIS, Hospice Pellegrin)

Néuralgie faciale

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION : Homme de 50 ans présentant une néuralgie faciale gauche à paroxysmes extrêmement douloureuse. Les principaux calmants de la douleur donnent seulement des résultats imparfaits. La morphine, à raison

d'une ampoule de 1 cgr. quotidiennement, calme bien la douleur et donne au malade des nuits calmes.

Pour écarter tout danger de morphinomanie, l'association opium-atropine est administrée à raison de deux comprimés de papavérine-pantopon-atrinal, à prendre un le matin, un le soir. Sédation de la douleur un quart d'heure environ après l'ingestion. L'état d'euphorie, très marqué après l'ingestion de morphine, ne se manifeste pas avec l'opium-atropine. Cependant la sédation de la douleur est aussi complète.

Au bout de trois jours, la douleur s'étant très atténuée, la médication opium-atropine est suspendue.

OBSERVATION XXXV

(Personnelle)

Néuralgie sciatique

Homme de 34 ans, souffrant de douleurs vives sur le trajet du sciatique, à droite. Les douleurs ont un maximum vers 5 heures du soir. Le malade est un rhumatisant. Traitement par le salicylate de soude pendant huit jours, durant lesquels le malade garde le lit. Le malade se lève, une notable amélioration s'étant manifestée. La douleur fait sa réapparition, mais le malade veut quand même reprendre son travail. Nous lui prescrivons alors un comprimé de papavérine-pantopon-atrinal, à prendre dans l'après-midi, vers 3 h., c'est-à-dire une ou deux heures avant le moment où la douleur atteint son maximum. La médication est poursuivie pendant quinze jours, amenant une sédation de la douleur. Le malade peut continuer son travail.

Pas de troubles gastro-intestinaux.

OBSERVATION XXXVI

(Personnelle)

Néuralgie dentaire

Femme de 47 ans, souffrant d'une névralgie dentaire tenace.

3 septembre 1922 : absorption de pyramidon (1 gramme en deux fois). Sédation incomplète de la douleur, qui reparaît bientôt dans toute son intensité. Echec de l'aspirine.

4 septembre 1922 : Absorption de deux comprimés du complexe papavérine-pantopon-atrinal. Sédation pendant deux heures. Réapparition de la douleur, très vive, le soir : absorption de deux comprimés. Sommeil calme.

La douleur n'a pas reparu le lendemain.

RÉSULTATS CLINIQUES

La trop courte durée de notre expérimentation ne nous permet d'apporter qu'un nombre d'observations évidemment restreint. Cependant, de l'application que nous avons tentée de la médication opium-atropine, sous la forme de l'association papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine, certains faits semblent ressortir nettement.

Les résultats d'ensemble peuvent se résumer schématiquement de la façon suivante : Les propriétés particulières de la papavérine, du pantopon, de l'éther sulfurique d'atropine, se sont maintenues dans l'association de ces trois composants : par exemple le pouvoir hypnotique de l'opium, la propriété spasmodique de la papavérine, l'action dépressive sur le vague de l'éther sulfurique d'atropine, se sont manifestés dans les différents cas où nous avons appliqué la médication par la papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine. De plus, une propriété nouvelle s'est révélée : l'action hypotonique sur le muscle strié de l'association opium-atropine, propriété que ne possède en particulier ni la papavérine, ni l'opium, ni l'éther sulfurique d'atropine. Ces conclusions ont d'ailleurs été déjà dégagées par M. le docteur Mergui, de la Faculté de Médecine de Montpellier, dans son étude sur le traitement de certains états névropathiques par la médication opium-atropine. Nous ne pouvons que les confirmer.

L'association papavérine - pantopon - éther sulfurique d'atropine s'est révélée un puissant antidyspnéique, particulièrement dans les cas où il y a hypervagotonie manifeste. Les malades qui ont fourni les observations I, II, III, ont été rapidement soulagés : Or, chez eux, il y avait un réflexe oculo-cardiaque fortement positif. Le malade de l'observation III, atteint d'une poussée de bronchite avec phénomènes asthmatiformes, ne réclame plus le soir, et cela dès le début du traitement, la pose de ventouses sur le thorax, comme il le faisait auparavant, pour combattre la gêne respiratoire et cette sensation de constriction thoracique qui provoquaient l'insomnie. Dès les premiers jours du traitement, la dyspnée s'atténue, disparaît, et l'insomnie qu'elle provoquait fait place à un sommeil réparateur. Nous pensons que dans ces différents cas, l'action dépressive de l'éther sulfatropine sur le vague en hypertonus intervient puissamment, secondant l'action de la papavérine sur le spasme bronchique.

Dans l'observation IV (dyspnée asthmatiforme avec syndrome mélancolique), l'amélioration a porté en même temps sur le psychisme. Nous croyons qu'ici la combinaison thérapeutique a agi suivant un double mécanisme : d'un côté, par l'action de la papavérine et de l'atropine, atténuation de la dyspnée nocturne qui inquiétait la malade au plus haut degré ; de l'autre, action spécifique de l'opium sur l'élément mélancolie, par modification de la circulation cérébrale.

Dans l'observation V (crise de dyspnée dans un cas de tuberculose pulmonaire), et dans l'observation VII (dyspnée asthmatiforme chez un emphysémeux), la médication opium-atropine s'est montrée au moins égale à la morphine comme agent antidyspnéique. Chez la malade de l'observation V, une tendance très nette à la morphinomanie se manifestait quand nous avons substitué sans inconvénient la médication par l'opium-atropine au traitement par la morphine. Dans l'observation VI, l'associa-

tion papavérine-pantopon-atropine s'est montrée nettement supérieure à la morphine seule. Il s'agissait d'un emphysémateux présentant des crises d'asthme. Celles-ci étaient traitées par des injections de morphine qui, tout en calmant bien les accès de suffocation, provoquaient cependant des nausées et une constipation intense. Rien de semblable ne s'est produit avec le traitement par la combinaison opium-atropine.

Dans presque tous les cas d'affections de l'appareil respiratoire avec symptômes spasmodiques, nous n'avons employé la médication opium-atropine que comme traitement d'exception, pendant les périodes d'exacerbation des phénomènes pathologiques. Dans tous les cas, la toux et la dyspnée, qui provoquaient l'insomnie, c'est-à-dire deux symptômes particulièrement épuisants et inquiétants pour le malade, se sont immédiatement atténués. Mais, après quelques jours, le calme revenu, c'est-à-dire quand l'épine irritative pulmonaire, ou bronchique, dont la présence excitait les terminaisons nerveuses du pneumogastrique, s'est atténuée, ou a disparu, nous avons suspendu le traitement.

Dans deux cas cependant (observation V et VII), nous avons poursuivi la médication pendant un temps assez long : un mois dans le premier cas, deux mois dans le second. Chez la malade de l'observation V, la dyspnée qui l'épuisait s'est atténuée ; chez l'emphysémateux de l'observation VII, le traitement, alterné avec l'iodure de potassium, selon la méthode de Dieulafoy, a empêché le retour des crises asthmatiformes. Nous n'avons observé chez aucun de ces deux malades de phénomènes d'accoutumance, ni de symptômes secondaires à la médication. Il serait peut-être intéressant d'étudier le traitement d'entretien des asthmatiques par l'association opium-atropine.

Le pouvoir spasmodique de l'association pantopon-papavérine-éther sulfurique d'atropine s'est montré plus nette-

ment encore dans les applications que nous avons faites dans les affections spasmodiques de l'appareil digestif et de ses annexes. Ici nous croyons devoir attribuer les résultats obtenus à l'action spasmolytique élective de la papavérine, action déjà bien démontrée par Pal, Sgalitzer, Holz knecht, etc. D'une part, en effet, sauf dans le cas du malade de l'observation XIV, lequel souffrait de crises gastriques, nous n'avons pas révélé l'hypertonus du vague : admettre une action primordiale du facteur atropine serait donc une vue purement hypothétique. D'un autre côté, les différents opiacés avaient été vainement essayés chez le malade de l'observation XI (entérocolite spasmodique). Dans ces différents cas, la sédation a été complète, rapide, aussi bien par injection que par ingestion du médicament : la douleur accompagnant le spasme de la musculature lisse a disparu au maximum un quart d'heure après l'administration du remède. Nous avons indifféremment employé l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée, ou l'ingestion. Nous croyons cependant que, dans les cas de crises gastriques s'accompagnant d'un syndrome hyperchlorhydrique (observations XII et XIV), l'injection serait préférable à l'ingestion : l'action sécrétoire sur le suc gastrique a, en effet, été attribuée à l'opium par plusieurs auteurs. On risquerait de tomber alors dans un cercle vicieux, l'opium provoquant la sécrétion du suc gastrique, et l'exagération de cette sécrétion ramenant la douleur. Par l'injection, on évite en presque totalité ces inconvénients. Quoiqu'il en soit, nous nous empressons d'ajouter que, dans les cas de crises gastriques provoquées par l'hyperchlorhydrie, il est évident que la médication opiacée, seule, ou combinée à la médication atropinique, ne saurait être qu'un traitement d'urgence : le dernier mot restera toujours à un régime alimentaire approprié.

Nous n'avons qu'une seule observation portant sur l'appareil génital : crises dysménorrhéiques s'accompagnant

d'un syndrome hypervagotonique manifeste (observation XVI). Mais elle est particulièrement intéressante, car elle montre toute la puissance de l'action synergique des trois éléments de l'association papavérine-pantopon-atropine, dont chaque composé intervient électivement sur une cause du mal : la papavérine sur l'hypertonie de la fibre musculaire lisse de l'utérus, le pantopon sur la douleur, l'atropine sur le vague. La résultante de leur action combinée est une sédation rapide et complète de tous les phénomènes morbides. Remarquons d'ailleurs que, dans ces sortes d'affections, les bienfaits de la médication ne s'arrêtent pas à la sédation des symptômes pathologiques : ils se répercutent à distance sur le psychisme, toujours plus ou moins atteint chez ces femmes à règles abondantes, à menstruation douloureuse.

Nous avons, sur le traitement du mal de mer, trop peu d'observations pour être absolument affirmatif de l'efficacité constante de la médication par l'association opium-atropine de ce syndrome complexe. Cette étude demanderait de longues et minutieuses recherches que nous n'avons ni le temps ni le pouvoir de poursuivre. Bornons-nous à faire remarquer que l'observation XVIII est particulièrement démonstrative : une malade très susceptible au mal de mer a vu le malaise se dissiper, et une médication préventive régulièrement poursuivie a pu en empêcher le retour pendant tout le temps qu'a duré le voyage. L'observation XIX serait également intéressante si elle avait porté sur un temps plus long. Nous sommes convaincus qu'une étude approfondie du traitement du mal de mer par la médication opium-atropine donnerait des résultats féconds. Comme argument à l'appui, nous dirons que l'opium et l'atropine ont déjà été employés avec succès. Il n'y a donc rien d'illogique à admettre que leur association ne puisse donner constamment de bons résultats.

L'application de l'association papavérine-pantopon-sul-

fatropine dans les syndrômes parkinsonniens post-encéphaliques, a montré toute la puissance de la médication opium-atropine sur le tremblement. De plus, une nouvelle propriété s'est révélée : c'est l'action hypotonique du médicament sur le muscle strié. Dans les observations XXII-XXVII, le traitement a amené constamment une atténuation du tremblement et de la raideur musculaire, et surtout une sensation de bien-être signalée par tous les malades. Chez le malade de l'observation XXIV, les vomissements signalés disparaissaient après absorption du remède. Nous apportons donc une confirmation complète aux conclusions de M. le docteur Mergui, dans son étude sur le traitement du parkinsonnisme post-encéphalitique par l'association opium-atropine. Nous croyons cependant devoir nous séparer de lui sur la façon de diriger le traitement : M. le docteur Mergui préconise en effet un traitement de longue durée par le complexe papavérine-pantopon-sulfatropine, et d'en faire en définitive le traitement de fond du parkinsonnisme post-encéphalitique. Nous pensons au contraire qu'un traitement symptomatique ne saurait être de durée quasi-indéfinie, comme l'évolution elle-même de cette maladie désespérante qu'est la maladie de Parkinson. Si minimes que soient les dangers d'accoutumance, il est impossible qu'ils ne se manifestent pas à un moment donné, dans une médication trop longtemps prolongée. Un jour ou l'autre, on s'expose à rester désarmé devant le mal. C'est pourquoi nous pensons que la médication par l'association opium-atropine doit être réservée aux périodes de mal-être et d'exacerbation des symptômes morbides que présentent souvent ces malades. Nous aurons alors à notre disposition une arme toujours prête pour juguler la crise ou en attendre le dénouement dans les meilleures conditions. Le traitement de fond sera la radiothérapie, qui a déjà donné des résultats notables.

Dans le traitement du parkinsonnisme post-encéphalitique par l'association opium-atropine, nous comptons un

insuccès : nous nous bornerons à faire ressortir que chez ce malade aucun traitement n'a amené le moindre résultat.

L'action spasmodique de la papavérine s'est retrouvée dans la thérapeutique des états mélancoliques s'accompagnant d'un élément spasmodique : chez la malade de l'observation XXX, atteinte de mélancolie, la sensation d'étouffement et de constriction thoracique a rapidement disparu. En même temps, le pantopon combattait l'insomnie. Combiné à la balnéothérapie, le traitement ne tardait pas à amener un peu de lucidité dans l'esprit de la malade.

Enfin, nous rapportons cinq observations de l'application du traitement par l'opium-atropine dans la douleur, dégagée de tout élément spasmodique. L'association papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine s'est trouvée d'une grande efficacité comme analgésique. Nous croyons cependant que le pouvoir analgésique proprement dit de la formule que nous avons appliquée est inférieur à celui de la morphine. En effet, dans notre formule, seul le composant pantopon est spécifique de la douleur. Or, un centigramme de pantopon a une teneur en morphine de cinq milligrammes seulement. Mais cette infériorité est plus apparente que réelle : les inconvénients du traitement morphinique sont si nombreux, et les dangers d'accoutumance si grands, qu'il vaut mieux, à notre avis, s'adresser tout d'abord à la médication opium-atropine, et ne recourir à la morphine qu'en dernier lieu et en désespoir de cause. Il reste bien entendu que dans le cas de douleur inhérente au spasme de la musculature lisse, la médication opium-atropine est le traitement de choix, comme nous l'avons fait ressortir précédemment.

La plupart des cas relevant de la thérapeutique par l'opium-atropine ressortissent également au traitement morphinique. Il semble donc intéressant d'établir un rapide parallèle entre ces deux médications. Nous avons déjà

noté que la puissance antidyspnéique de l'association papavérine-pantopon-atropine était au moins égale à celle de la morphine. Nous ferons la même remarque en faveur de la médication opium-atropine comme agent antispasmodique ; et, dans le cas de douleur accompagnant le spasme de la musculature lisse, comme analgésique, particulièrement dans les coliques hépatiques et les coliques néphrétiques. Mais, de plus, nous n'avons pas à redouter les effets secondaires de la médication morphinique : vomissements, action constipante opiniâtre, lourdeur de tête, pesanteur gastrique, somnolence, et, par dessus tout, accoutumance rapide et tendance à l'intoxication.

Dans l'application de l'association papavérine-pantopon-sulfatropine, nous n'avons noté qu'une constipation légère cédant facilement aux laxatifs ordinaires (agar-agar). Les phénomènes d'accoutumance ne se sont jamais manifestés ; il en est résulté que nous avons toujours pu supprimer brusquement la médication sans le moindre inconvénient. Nous n'avons point remarqué non plus les effets secondaires signalés au cours de la médication atropinique : mydriase, sécheresse de la bouche, etc. Ceci est en accord avec les conclusions de Trendelenburg.

La toxicité de l'association papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine est faible : nous avons couramment employé des doses quotidiennes de six centigrammes de papavérine, trois centigrammes de pantopon et trois milligrammes d'éther sulfurique d'atropine. Nous n'avons jamais observé d'intolérance au médicament. Comme antidyspnéique, un seul comprimé ou un centimètre cube en injection a suffi à amener la sédation de la dyspnée. Mais le plus souvent, deux comprimés ou ampoules ont amené des résultats parfaits. Comme antispasmodique, nous avons atteint trois comprimés, ce qui représente six centigrammes de papavérine, trois centigrammes de pantopon, et trois milligrammes d'éther sulfurique d'atropine. Dans le trem-

blement et la mélancolie, les doses courantes ont été de deux comprimés ou ampoules. De même comme analgésique, le complexe papavérine-pantopon-éther sulfurique d'atropine a été appliqué aux doses quotidiennes de deux comprimés ou ampoules. Les injections sont indolores, et nous avons employé indifféremment, pour les effectuer, la voie hypodermique ou intramusculaire.

CONCLUSIONS

I. — L'opium, associé à l'atropine et à la papavérine, donne de bons résultats dans les affections où il y a hypertonie de la fibre musculaire lisse, et particulièrement quand il y a hypervagotonie concomitante.

II. — L'association papavérine - pantopon - atropine abaisse le tonus du muscle strié : dans le syndrome de Parkinson post-encéphalitique, elle atténue la raideur musculaire, le tremblement, et amène une remarquable sensation de bien-être.

III. — La médication opium-atropine modifie heureusement le psychisme dans les états émotifs, et amène le sommeil sans provoquer de réveil désagréable.

IV. — La médication par l'association papavérine-pantopon-atropine ne produit aucun des effets secondaires de la médication morphinique, ou atropinique, employée seule.

V. — Pour cette raison, il semble préférable de s'adresser d'abord à elle dans le traitement de la douleur, avant de recourir à la morphine.

VI. — Aux doses thérapeutiques employées, soit de un à trois comprimés ou ampoules par jour, nous n'avons jamais observé d'accoutumance.

VII. — Nous n'avons jamais observé de troubles lors de la suppression brusque de la médication par l'association papavérine-pantopon-atropine.

Vu :
Le Doyen,
Dr C. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
R. CRUCHET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 4 novembre 1922.
Le Recteur de l'Académie,
R. THAMIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOZAN et CARLES. — *Précis de thérapeutique*, Paris, 1921.
- BALLET. — Lésions médullaires dans la maladie de Parkinson. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 janvier 1898.
- BARDET et GY. — Propriétés physiques et chimiques du pantopon. *Bulletin général de thérapeutique*, avril 1911.
- BAUER. — *Zur Funktionsprüfung des vegetativen nervensystems*. *Deutsch Arch. f. Kl. Med.*, 12.
- BAXET. — *Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften*, 1863, t. 56.
- BEAUDÉANT. — Contribution à l'étude du traitement de la mélancolie par l'opium. *Thèse de Toulouse*, 1907.
- BERGIEN (Walther). — De l'influence du pantopon sur la respiration et la circulation. *Thèse de Berne*, 1910.
- BERNARD Cl. — Recherches expérimentales sur l'opium et ses dérivés. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 1864, t. LIX, p. 406-415.
- BOUCHUT. — *Bulletin général de thérapeutique*, avril 1872.
- BRISAUD et MEIGE. — *Revue neurologique de Paris*, 1905.
- BRUNSCHWEILER (de Bâle). — La spasalgine dans la dysménorrhée. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1921.
- CAZAMIAN (P.). — Le mal de mer. Etude clinique et pathogénique. Traitement. *Archives de Médecine navale*, 1919.

COT. — Essai sur une nouvelle préparation d'opium. *Thèse Montpellier*, 1912.

DEVAUX et LOGRE. — Les anxieux. Etude clinique, Paris, 1921.

DIDE et GUIRAUD. — Psychiâtrie du médecin praticien, Paris, 1922.

DUPOUY. — Les opiomanes. Etude clinique et médico-littéraire. Mangeurs, buveurs et fumeurs d'opium, 1912.

EPPINGER. — Die Vagotonie (*Sammlung Klinischer Abhandlungen über Pathologie und Therapie der Stoffwechsel und Ernährungsstörungen*, Berlin, 1910).

EWALD. — Le pantopon de Sahli. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1910.

FREUD. — Travaux divers sur la névrose d'angoisse et les « névroses actuelles », in Régis et Hesnard : la psychoanalyse des névroses et des psychoses.

GAUTHIER (J.). — Recherches sur la pathogénie et l'étiologie de la maladie de Parkinson. *Thèse de Lyon*, 1913.

GILBERT. — Etiologie et pathogénie de l'asthme. *Presse Médicale*, 1920.

GLEYS. — *Précis de Physiologie*.

GRASSET. — Les gastropathies nerveuses.

GUILLAUME (A. C.). — Notions d'anatomie et de physiologie médicales relatives au sympathique et à ses systèmes associés. *Journal Médical Français*, déc. 1920.

HALBAN. — *Österreich, Aerzte, Zeitung*, 1914.

HARTEMBERG. — La névrose d'angoisse.

— La névrose d'angoisse et les états d'émotivité anxieuse.

HECKEL (F.). — Asthme. Considérations. *Journal Médical Français*, déc. 1920.

— La névrose d'angoisse et les états d'émotivité anxieuse.

HOLZNECHT et SGALITZER. — La papavérine comme moyen de diagnostic par les rayons de Roentgen du spasme et de la sténose du pylore. *Münch. Med. Woch.*, 1913.

— *Medizinische Klin.*, 1913.

HUCHARD. — La thérapeutique par la morphine. *Thérapeutique clinique*, 1910.

- JANET (P.). — Les obsessions et la psychasténie, Alcan, 1903.
- KISCH. — Sur l'anesthésie par l'éther goutte à goutte après injection préalable de pantopon-acide-sulfatropine. *Münch. Med. Woch.*, 1918.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Les sympathoses. *Presse Médicale*, Paris, 1913.
- LEMOINE et GÉRARD. — Formulaire thérapeutique.
- LÉPINE. — L'atropine dans l'intoxication opiacée. *Semaine Médicale*, 1897.
- LÉVY (Léopold). — Contribution à l'étude de la pathogénie et du traitement de l'angoisse et de l'anxiété. *Société Médicale*, juin 1917.
- LIAN et JOANNON. — Les symptômes cardinaux de l'hypervagotonie. *Journal Médical Français*, déc. 1920.
- LOEPER (M.). — Le sympathique et le tube digestif. *Journal Méd. Fr.*, décembre 1920.
- A propos de l'ulcus de la petite courbure. *Monde Médical*, mars 1922.
- LYON et LOISEAU. — Formulaire thérapeutique, 1911.
- MACHT (D.-S.). — Emploi de la morphine et de la papavérine dans les coliques néphrétiques. *Journal amér. med. assoc.*, 1917.
- Etude pharmacologique et clinique de la papavérine. *Arch. int. méd.*, 1916.
- MANQUAT. — *Traité de thérapeutique*.
- MARTINET. — *Thérapeutique clinique*, Paris, Masson, 1921.
- MATHIEU (A.). — Le sulfate d'atropine dans la thérapeutique gastro-intestinale, *Paris Méd.*, 1913.
- MERGUI. — *Thèse de Montpellier*, 1922.
- MOURLAND. — Le pantopon en maladies mentales. *Thèse de Toulouse*, 1913.
- PAL. — De la réaction de la papavérine sur les muscles lisses; son utilisation dans le diagnostic et en thérapeutique. *Med. Klin.*, 1913.
- Sur l'attaque aiguë d'urémie et son traitement. *Wien. Med. Woch.*, 1913.
- *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1914.
- *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1914.

- PERTIKH. — Le pantopon de Sahli. *Deut. Med. Woch.*, 1910.
- POPPER. — Nouveaux remèdes, 1912.
- POPPER et FRANKL. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1912.
- POUCHET. — Nouvel alcaloïde composé de l'opium. *Académie de Médecine*, 1910.
- RAVENA. — Recherches sur une nouvelle préparation d'opium. *Revue des Sciences Médicales*, Barcelone, sept. 1911.
- RÉGIS. — *Précis de psychiâtrie : l'angoisse*.
- RÉGIS et HESNARD. — La psychoanalyse des névroses et des psychoses.
- RENON et DESBOUIS. — Sur l'action cardiaque expérimentale de la papavérine. Comptes rendus hebdomadaires des séances de la *Société de Biologie*, avril 1914.
- RODARI. — Recherches expérimentales sur le pantopon.
- SEGARD. — Les médications usuelles des asthmes. *Journal Med. Français*, décembre 1920.
- Société de Médecine Légale de France*. — Bulletin, Paris, 1881-1882 : discussion sur l'antagonisme de l'opium et de la belladone.
- SONCOURT. — *Thèse de Nancy*, 1922.
- SOUTY. — *Thèse de Lyon*, 1920.
- SZERB et RÉVESK. — La papavérine dans le diagnostic des rayons de Röntgen dans les affections de l'estomac. *Klin. Thér. Woch.*, 1914.
- TRENDELENBURG (P.). — Essai pharmacodynamique des éthers sulfuriques de l'atropine et de la scopolamine. *Journal de pharmacie et de chimie*, 1913.
- TROTAIN. — *Thèse de Paris*, 1911.
- WAREN (M.-L.-N.). — Réaction colorée de la papavérine. *Journ. amer. clin. soc.*, 1915.
- WILLSTATTER et HUG. — Zur Kenntniss des scopolamines. *Zeitschrift für physiologische chimie*, 1912.
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	9
Introduction.....	11
Première partie.....	15
Chapitre premier. — Etude chimique de la papavérine, du pantopon et de l'éther sulfurique d'atropine.....	17
Chapitre II. — Etude physiologique et pharmaco-dyna- mique du pantopon, de la papavérine et de l'éther sulfurique d'atropine	20
Chapitre III. — L'association papavérine-pantopon- atrinale (spasalgine).....	32
Deuxième partie.....	41
Chapitre premier. — L'hypertonus du pneumogastrique son rôle dans les manifestations pathologiques de la vie végétative ; son traitement.....	43
Chapitre II. — Le mal de mer.....	49
Chapitre III. — Le parkinsonnisme post-encéphalitique	52
Chapitre IV. — Les états anxieux.....	55
Observations	56
I. — Les états spasmodiques, caractérisés par une hyper- tonie de la fibre musculaire lisse et s'accompagnant ou non d'une hypervagotonie	57
II. — Les états nerveux présentant un élément spasma- dique important.....	76
III. — La douleur.....	97
Résultats cliniques.....	101
Conclusions.....	110
Bibliographie	112

